

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 222**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/EP2013/071460**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060375**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13782670 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2909176**

54 Título: **Derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina que contienen un grupo sulfona**

30 Prioridad:

18.10.2012 EP 12189134

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LÜCKING, ULRICH;
BÖHNKE, NIELS;
SCHOLZ, ARNE;
LIENAU, PHILIP;
SIEMEISTER, GERHARD;
BÖMER, ULF;
KOSEMUND, DIRK;
BOHLMANN, ROLF y
ZORN, LUDWIG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 595 222 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

Derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina que contienen un grupo sulfona

5 La presente invención se refiere a derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina que contienen un grupo sulfona de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento, y a procedimientos para su preparación, y a dichos derivados para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular de trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares. La invención también se refiere a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I).

10 La familia de proteína quinasas dependientes de ciclina (CDK) consiste en miembros que son reguladores clave del ciclo de división celular (CDK de ciclo celular), que están implicadas en la regulación de la transcripción génica (CDK transcripcionales), y de miembros con otras funciones. Las CDK requieren para su activación de la asociación con una subunidad reguladora de ciclina. Las CDK de ciclo celular CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclinaE, CDK4/ciclinaD, y CDK6/ciclinaD se activan en orden secuencial para conducir a la célula en y a través del ciclo de división celular. Las CDK transcripcionales CDK9/ciclina T y CDK7/ciclina H regulan la actividad de la ARN polimerasa II a través de la fosforilación del dominio carboxi terminal (CTD). El factor b de transcripción positiva (P-TEFb) es un heterodímero de CDK9 y de uno a cuatro miembros de ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b.

Mientras que CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025) está implicada exclusivamente en la regulación transcripcional, CDK7 participa además en la regulación del ciclo celular como quinasa activante de CDK (CAK).

20 La transcripción de genes mediante ARN polimerasa II se inicia mediante el montaje del complejo de preiniciación en la región promotora y la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 del CTD mediante CDK7/ciclina H. Para una fracción mayoritaria de los genes ARN polimerasa II detiene la transcripción del ARNm después de que se muevan 20-40 nucleótidos a lo largo de la plantilla de ADN. Esta pausa en el extremo proximal del promotor de la ARN polimerasa II está mediada por factores de elongación negativos y se reconoce que es el mecanismo de control principal para regular la expresión de genes inducidos rápidamente en respuesta a una diversidad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). P-TEFb está implicado de forma crucial en superar la pausa en el extremo proximal del promotor de la ARN polimerasa II y la transición a un estado de elongación productivo mediante fosforilación de Ser 2 del CTD así como mediante fosforilación e inactivación de factores de elongación negativos.

30 La actividad del propio P-TEFb está regulada por varios mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb celular existe en un complejo inactivo con ARN nuclear pequeño 7SK (ARNnp 7SK), proteína 7 relacionada con La (LARP7/PIP7S) y proteínas 1/2 inducibles por hexametileno bis-acetamida (HEXIM1/2, He y col., Mol Cell 29, 588, 2008). La mitad restante de P-TEFb existe en un complejo activo que contiene la proteína de bromodominio Brd4 (Yang y col., Mol Cell 19, 535, 2005). Brd4 recluta P-TEFb a través de la interacción con histonas acetiladas en áreas de cromatina preparadas para la transcripción génica. A través de la interacción alternativa con sus reguladores positivo y negativo, P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: el P-TEFb unido al complejo ARNnp 7SK representa una reserva para que se pueda liberar P-TEFb activo a demanda de la transcripción celular y la proliferación celular (Zhou & Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Además, la actividad de P-TEFb está regulada por modificaciones postraduccionales que incluyen fosforilación/desfosforilación, ubiquitinación, y acetilación (revisado en Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010).

40 La actividad no regulada de la CDK9 quinasa del heterodímero de P-TEFb está asociada a una diversidad de situaciones patológicas humanas tales como trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer), enfermedades infecciosas inducidas viralmente o enfermedades cardiovasculares:

45 El cáncer se considera un trastorno hiperproliferativo mediado por el desequilibrio de la proliferación y la muerte celular (apoptosis). Se han encontrado niveles elevados de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos y justifica la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a terapia. Se ha mostrado que la inhibición de P-TEFb quinasa reduce la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II lo que conduce a una disminución de las proteínas antiapoptóticas de vida corta, especialmente Mcl-1 y XIAP, restaurando la capacidad de las células tumorales para experimentar apoptosis. Diversas proteínas distintas asociadas al fenotipo de tumor transformado (tales como Myc, transcritos génicos sensibles a NF- κ B, quinasas mitóticas) son proteínas de vida corta o están codificadas por transcritos de vida corta que son sensibles a la actividad reducida de ARN polimerasa II mediada por la inhibición de P-TEFb (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

55 Numerosos virus dependen de la maquinaria transcripcional de la célula hospedadora para la transcripción de su propio genoma. En el caso del VIH-1, se recluta la ARN polimerasa II en la región promotora dentro de la LTR viral. La proteína activadora de transcripción viral (Tat) se une a los transcritos virales nacientes y supera la pausa de la ARN polimerasa II del extremo proximal del promotor por reclutamiento de P-TEFb que a su vez promueve la elongación transcripcional. Además, la proteína Tat aumenta la fracción de P-TEFb activo por reemplazo de las proteínas HEXIM1/2 inhibitoras de P-TEFb en el complejo de ARNnp 7SK. Datos recientes han mostrado que la inhibición de la actividad de quinasa de P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación del VIH-1 a

concentraciones de inhibidor de quinasa que no son citotóxicas para las células hospedadoras (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). De forma análoga, se ha informado el reclutamiento de P-TEFb por parte de proteínas virales para otros virus tales como el virus de Epstein-Barr asociado a cáncer de linfocitos B, donde la proteína de antígeno nuclear EBNA2 interactúa con P-TEFb (Bark-Jones y col., Oncogene, 25, 1775, 2006), y el virus linfotrópico de linfocitos T humano de tipo 1 (HTLV-1), donde el activador transcripcional Tax recluta el P-TEFb (Zhou y col., J Virol. 80, 4781, 2006).

La hipertrofia cardíaca, la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y la presión (estrés hemodinámico, por ejemplo hipertensión, infarto de miocardio) puede conducir, a largo plazo, a insuficiencia cardíaca y muerte. Se ha mostrado que la hipertrofia cardíaca está asociada a un aumento de la actividad transcripcional y la fosforilación de CTD de ARN polimerasa II en células del músculo cardíaco. Se ha descubierto que P-TEFb se activa por disociación del complejo ARNnp 7SK/HEXIM1/2 inactivo. Estos descubrimientos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad de P-TEFb quinasa como enfoque terapéutico para tratar hipertrofia cardíaca (revisado en Dey y col., Cell Cycle 6, 1856, 2007).

En resumen, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición selectiva de la actividad de la CDK9 quinasa del heterodímero P-TEFb (= CDK9 y de uno a cuatro miembros de ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa un enfoque innovador para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades virales, y/o enfermedades cardíacas. CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 quinastas estrechamente relacionadas de las que el subgrupo de las CDK de ciclo celular desempeña múltiples papeles en la regulación de la proliferación celular. De ese modo, la inhibición conjunta de las CDK de ciclo celular (por ejemplo CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclinaE, CDK4/ciclinaD, CDK6/ciclinaD) y de CDK9, se espera que tenga efecto en tejidos proliferantes normales tales como mucosa intestinal, órganos linfáticos y hematopoyéticos, y órganos reproductores. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de CDK9 quinasa, se requieren moléculas con alta selectividad hacia CDK9.

Se describen inhibidores de CDK en general así como inhibidores de CDK9 en diversas publicaciones diferentes:

Los documentos de Patente WO2008129070 y WO2008129071 describen ambos aminopirimidinas 2,4 disustituidas como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de los valores de CI_{50} de CDK9 (WO2008129070) o CI_{50} de CDK5 (WO2008129071). Estos compuestos no contienen un átomo de flúor en la posición 5 del núcleo de pirimidina.

El documento de Patente WO2008129080 desvela aminopirimidinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibidor en la actividad de proteína quinasa de diversas proteínas quinastas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).

El documento de Patente WO2005026129 desvela aminopirimidinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibidor en la actividad de proteína quinasa de diversas proteínas quinastas, en particular CDK2, CDK4, y CDK9.

El documento de Patente WO2011116951 desvela derivados de triazina sustituida como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento de Patente WO2012117048 desvela derivados de triazina disustituida como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento de Patente WO2012117059 desvela derivados de pirimidina disustituida como inhibidores selectivos de CDK9. El documento de Patente EP1218360 B1, que corresponde a los documentos de Patente US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados de triazina como inhibidores de quinastas, pero no desvela inhibidores de CDK9 potentes o selectivos.

El documento de Patente WO2008079933 desvela derivados de aminopiridina y aminopirimidina y su uso como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.

El documento de Patente WO2011012661 describe derivados de aminopiridina útiles como inhibidores de CDK.

El documento de Patente WO2011026917 desvela carboxamidas derivadas de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

El documento de Patente WO2012066065 desvela fenil-heteroaril aminas como inhibidores de CDK9. Es preferente la selectividad hacia CDK9 sobre las demás isoformas de CDK aunque, sin embargo, la divulgación de los datos de inhibición de CDK se restringe a CDK 9. No se desvela ningún sistema de anillos bíciclico unido a la posición C4 del núcleo de pirimidina. Dentro del grupo unido al C4 del núcleo de pirimidina, se pueden considerar incluidos alcoxifenilos, pero no existe ninguna sugerencia de un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido al C5 del anillo de pirimidina, y una anilina en C2 de la pirimidina,

presentando un grupo sulfonil-metileno sustituido en la posición meta. Los compuestos que se muestran en los ejemplos presentan por lo general un grupo cicloalquilo sustituido como R¹ pero no fenilo.

El documento de Patente WO2012066070 desvela compuestos de 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

5 El documento de Patente WO2012101062 desvela compuestos de bi-heteroarilo sustituido que presentan un núcleo de 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

El documento de Patente WO2012101063 desvela carboxamidas derivadas de 4-(heteroaril)-piridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

10 El documento de Patente WO 2012101064 desvela compuestos de N-acil pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9.

El documento de Patente WO 2012101065 desvela compuestos de pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

15 El documento de Patente WO 2012101066 desvela compuestos de pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9. La sustitución de R¹ del grupo amino unido al núcleo heteroaromático está limitada a grupos no aromáticos pero no incluye fenilos sustituidos. Además, el núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

El documento de Patente WO 2013037896 desvela 5-fluoropirimidinas disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

20 El documento de Patente WO 2013037894 desvela derivados de 5-fluoropirimidina disustituida que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

Wang y col. (Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010) describen inhibidores de CDK transcripcional de 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidina, que muestran actividad anticáncer en modelos animales.

25 El documento de Patente WO2004009562 desvela inhibidores de quinasa de triazina sustituida. Datos de ensayo de CDK1 y CDK4 de compuestos seleccionados. Pero no se presenta ningún dato de CDK9.

El documento de Patente WO2004072063 describe heteroaril (pirimidina, triazina) pirroles sustituidos como inhibidores de proteína quinasas tales como ERK2, GSK3, PKA o CDK2.

30 El documento de Patente WO2010009155 desvela derivados de triazina y pirimidina como inhibidores de histona desacetilasa y/o quinasas dependientes de ciclina (CDK). Se describen datos de ensayo de CDK2 de compuestos seleccionados.

El documento de Patente WO2003037346 (correspondiente a los documentos de Patente US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1, US2003153570A1) se refiere a aril triazinas y usos de las mismas, incluyendo inhibir la actividad de aciltransferasa beta del ácido lisofosfatídico (LPAAT-beta) y/o la proliferación de células tales como células tumorales.

35 El documento de Patente WO2008025556 describe carbamoil sulfoximidias que tienen un núcleo de pirimidina, que son útiles como inhibidores de quinasas. No se presenta ningún dato de CDK9. No se muestra ninguna molécula a modo de ejemplo que posea un núcleo de fluoropirimidina.

El documento de Patente WO2002066481 describe derivados de pirimidina como inhibidores de quinasas dependientes de ciclina. No se menciona CDK9 y no se presenta ningún dato de CDK9.

40 El documento de Patente WO2008109943 se refiere a compuestos de fenil aminopiri(mi)dina y su uso como inhibidores de quinasas, en particular como inhibidores de JAK2 quinasa. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

El documento de Patente WO2009032861 describe pirimidinil aminas sustituidas como inhibidores de JNK quinasa. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

45 El documento de Patente WO2011046970 se refiere a compuestos de amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK epsilon. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

50 A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de CDK, permanece la necesidad de inhibidores selectivos de CDK9 que se usen para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiperproliferativas, enfermedades virales, y/o enfermedades cardiacas, que ofrezcan una o más ventajas sobre los compuestos

conocidos de la técnica anterior, tales como:

- actividad y/o eficacia mejoradas
- perfil de selectividad de quinasa beneficioso de acuerdo con la necesidad terapéutica respectiva
- perfil mejorado de efectos secundarios, tales como menores efectos secundarios indeseados, menor intensidad de efectos secundarios, o (cito)toxicidad reducida
- propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y fluidos corporales
- propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permitan, por ejemplo, reducción de dosis o una programación de dosificación más sencilla
- fabricación de la sustancia farmacológica más sencilla, por ejemplo mediante rutas sintéticas más cortas o purificación más sencilla.

Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestren un aumento de selectividad por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E.

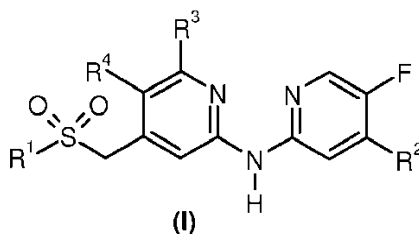
Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa que muestren un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 (demostrado por un valor inferior de CI_{50} para CDK9/Ciclina T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa que muestren un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa, que muestren una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tales como HeLa en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Además, es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, sean altamente selectivos por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E, y/o que muestren una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tales como HeLa y/o que muestren un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

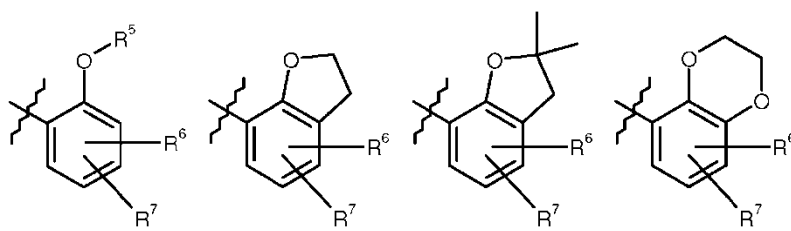
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)

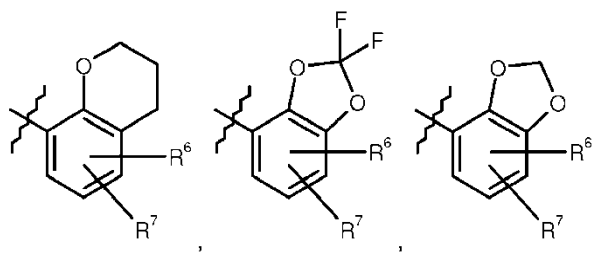


en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C_1-C_3 o heteroaril-alquil C_1-C_3 , en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre





R^3, R^4 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

5 R^5 representa un grupo seleccionado entre

10 a) un grupo alquilo C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, alquenal C_2-C_3 -, alquínal C_2-C_3 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

15 b) un grupo cicloalquil C_3-C_7 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, alquenal C_2-C_3 -, alquínal C_2-C_3 -;

20 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, alquenal C_2-C_3 -, alquínal C_2-C_3 -;

25 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

30 f) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

35 g) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

40 h) un grupo cicloalquil C_3-C_6 -alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

i) un grupo heterociclil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

45 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de fórmula indicada posteriormente en el presente documento que están incluidos en la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están incluidos en la fórmula (I) y se mencionan posteriormente en el presente documento como realizaciones a modo de ejemplo y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están incluidos en la fórmula (I) y se mencionan posteriormente en el presente documento ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoquímicamente puros se pueden aislar de una forma conocida a partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas.

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

Las sales que son preferentes para los fines de la presente invención son las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también están comprendidas sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas por sí mismas pero que, por ejemplo, se pueden usar para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánico u orgánico relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención; véanse, por ejemplo S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinadisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, masónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y por referencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak, y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion amonio cuaternario obtenible, por ejemplo, por cuaternarización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Algunos ejemplos de iones amonio cuaternario adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

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

Solvatos es el término usado para los fines de la invención para las formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente por coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son preferentes como solvatos dentro del alcance de la presente invención.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza

5 por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra de forma habitual o predominante en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritados y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación y por lo tanto puede ser preferentes en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen en los ejemplos posteriormente en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Además, la presente invención también incluye los profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" incluye compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero se convierten (por ejemplo, mediante el metabolismo o hidrólisis) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

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

25 Por lo tanto, la presente invención incluye todas las posibles sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisoméricas de los compuestos de la presente invención en forma de una sal individual, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (por ejemplo: ésteres) de los mismos, o formas diastereoisoméricas, o en forma de una mezcla de más de una sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (por ejemplo: ésteres) de los mismos, o forma diastereoisomérica en cualquier proporción.

30 Para los fines de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se indique otra cosa:

Los términos "halógeno", o "halo" o la expresión "átomo de halógeno" representan flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente flúor.

35 El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado específicamente, por ejemplo C_1 - C_{10} uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonil-, decil-, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neopentilo*, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Si el número de átomos de carbono no se indica específicamente, el término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene, como regla general, de 1 a 9, particularmente de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_1 - C_6 "), por ejemplo metilo, etilo, *n*-propil-, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C_1 - C_3 "), metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

Se ha de entender que la expresión "alquenilo C_2 - C_3 " significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene un doble enlace, y que tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo C_2 - C_3 "). Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo o isopropenilo.

50 Se ha de entender que la expresión "alquinilo C_2 - C_3 " significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal que contiene un triple enlace, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquinilo C_2 - C_3 es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

55 Se ha de entender que la expresión "cicloalquilo C_3 - C_7 " significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C_3 - C_7 es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo de cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces por ejemplo cicloalquenilo, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede estar en cualquier átomo de carbono de

dicho anillo, sea saturado o insaturado. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₄-C₆, un grupo cicloalquilo C₅-C₆ o un grupo ciclohexilo.

5 Se ha de entender que la expresión "cicloalquilo C₃-C₅" significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C₃-C₅ es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferentemente, dicho grupo "cicloalquilo C₃-C₅" es un grupo ciclopropilo.

10 Se ha de entender que la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico monovalente saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular, dicho grupo cicloalquilo C₃-C₅ es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15 Se ha de entender que la expresión grupo "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-" es un "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₂-", preferentemente es un grupo "cicloalquil C₃-C₆-metil-".

Se ha de entender que el término "heterociclilo" significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene además 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Particularmente, se ha de entender que el término "heterociclilo" significa un "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros".

20 Se ha de entender que la expresión "un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que contiene además 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Se ha de entender que un heterociclilo C₃-C₉ significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y además al menos un heteroátomo como átomos de anillo. Por lo tanto, en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 10 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 11 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 12 miembros.

30 Dicho anillo heterocíclico es por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico tal como un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, 1,3-ditiano, tiomorfolinilo, piperazinilo, o quinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4*H*-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4*H*-1,4-tiazinilo, o, puede estar benzocondensado.

35 Particularmente, se ha de entender que un heterociclilo C₃-C₇ significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono y además al menos un heteroátomo como átomos de anillo. Por lo tanto, en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 8 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 9 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 10 miembros.

40 Particularmente, se ha de entender que un heterociclilo C₃-C₆ significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y además al menos un heteroátomo como átomos de anillo. Por lo tanto, en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 7 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 8 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 9 miembros.

45 Particularmente, se ha de entender que el término "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente (un "anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo heterocíclico es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que se ha de entender que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente.

50 Se ha de entender que la expresión grupo "heterociclil-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un heterociclilo, preferentemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, más preferentemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heterociclil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "heterociclil-alquil C₁-C₃-" es un "heterociclil-alquil C₁-C₂-", preferentemente es un grupo heterociclil-metil-.

Se ha de entender que la expresión "alcoxi C₁-C₆-" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, monovalente, saturado, de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo un

- grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, iso-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi, o un isómero del mismo. Particularmente, el grupo "alcoxi C₁-C₆-" es un grupo "alcoxi C₁-C₄-", "alcoxi C₁-C₃-", metoxi, etoxi, o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Es más preferente un grupo "alcoxi C₁-C₂-", particularmente un grupo metoxi o etoxi. Se ha de entender que la expresión "fluoroalcoxi C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₃- lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o diferente, con uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi C₁-C₃- es, por ejemplo un grupo 1,1-difluorometoxi-, 1,1,1-trifluorometoxi-, 2-fluoroetoxi-, 3-fluoropropoxi-, 2,2,2-trifluoroetoxi-, 3,3,3-trifluoropropoxi- particularmente un grupo "fluoroalcoxi C₁-C₂-".
- 5
- 10 Se ha de entender que el término "alquilamino-" significa preferentemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, alquilamino (C₁-C₃)- significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, alquilamino (C₁-C₆)- con 1, 2, 3, 4, 5 a 6 átomos de carbono. El término "alquilamino-" comprende, por ejemplo, metilamino-, etilamino-, *n*-propilamino-, isopropilamino-, *terc*-butilamino-, *n*-pentilamino- o *n*-hexilamino-.
- 15 Se ha de entender que el término "dialquilamino-" significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se han definido anteriormente, que son independientes entre sí. Por ejemplo, dialquilamino (C₁-C₃)- representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo que tienen cada uno de 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamino-" comprende, por ejemplo: N,N-dimetilamino-, N,N-dietilamino-, N-etil-N-metilamino-, N-metil-N-*n*-propilamino-, N-isopropil-N-*n*-propilamino-, N-*t*-butil-N-metilamino-, N-etil-N-*n*-pentilamino- y N-*n*-hexil-N-metilamino-.
- 20
- 25 Se ha de entender que la expresión "aminas cíclicas" significa preferentemente un grupo amina cíclica. Preferentemente, una amina cíclica significa un grupo monocíclico saturado con 4 a 10, preferentemente de 4 a 7 átomos de anillo de los que al menos un átomo de anillo es un átomo de nitrógeno. Algunas aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que podrían estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.
- 30 Se ha de entender que la expresión "halo-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C₁-C₃" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de los temas. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. El grupo halo-alquil C₁-C₃- preferente es un grupo fluoro-alquil C₁-C₃-, tal como, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃, preferentemente es -CF₃.
- 35 Se ha de entender que la expresión "fenil-alquil C₁-C₃-" significa un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "fenil-alquil C₁-C₃-" es un fenil-alquil C₁-C₂-, preferentemente es un grupo bencil-.
- 40 Se ha de entender que el término "heteroarilo" significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos de anillo (un "heteroarilo de 10 miembros"), y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico, o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, etc., y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepínilo, etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.
- 45
- 50 Se ha de entender que la expresión "heteroarilo de 5 miembros" significa preferentemente un sistema de anillos aromático, monovalente, que tiene 5 átomos de anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.
- 55 Se ha de entender que el término "heteroarilo de 6 miembros" significa preferentemente un sistema de anillos aromático, monovalente, que tiene 6 átomos de anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

Se ha de entender que la expresión "heteroaril-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo heteroarilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "heteroaril-alquil C₁-C₃-" es un heteroaril-alquil C₁-C₂-, un piridinil-alquil C₁-C₃-, un piridinilmetil-, un piridiniletil-, un piridinilpropil-, un pirimidinil-alquil C₁-C₃-, un pirimidinilmetil-, un pirimidiniletil-, un pirimidinilpropil-, preferentemente un grupo piridinilmetil- o un piridiniletil- o un pirimidiniletil- o un pirimidinilpropil-.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable llevando con él los electrones de enlace. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-terc-butil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo, y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

Se ha de entender que el término "C₁-C₁₀", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₁₀", significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además, se ha de entender que dicho término "C₁-C₁₀" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

De forma análoga, como se usa en el presente documento, se ha de entender que el término "C₁-C₆", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se ha de entender que dicho término "C₁-C₆" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

De forma análoga, como se usa en el presente documento, se ha de entender que el término "C₁-C₃", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃" o "fluoroalcoxi C₁-C₃" significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además, se ha de entender que dicho término "C₁-C₃" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, por ejemplo C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, se ha de entender que el término "C₃-C₆", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se ha de entender que dicho término "C₃-C₆" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Además, como se usa en el presente documento, se ha de entender que el término "C₃-C₇", como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₇", significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, se ha de entender que dicho término "C₃-C₇" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

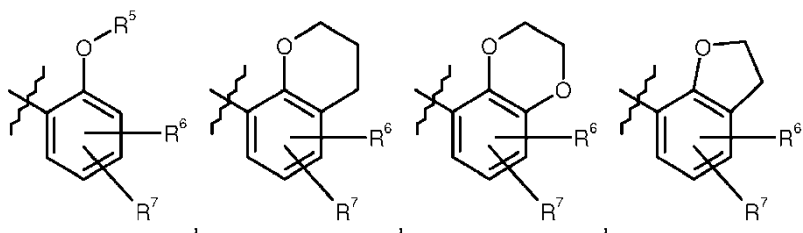
El símbolo  en un enlace representa el sitio de unión en la molécula.

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

Cuando se usa en el presente documento la forma en plural de las palabras compuestas, sales, hidratos, solvatos y similares, se entiende que también significa un compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato individual o similar.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxil, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;
- R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C₁-C₃ o halo-alquil C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

5 a) un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

10 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

15 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

20 d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

25 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

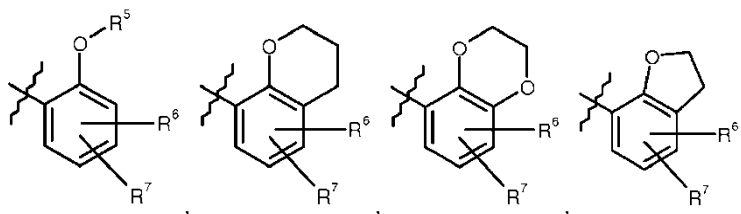
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

30 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² representa un grupo seleccionado entre



35 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

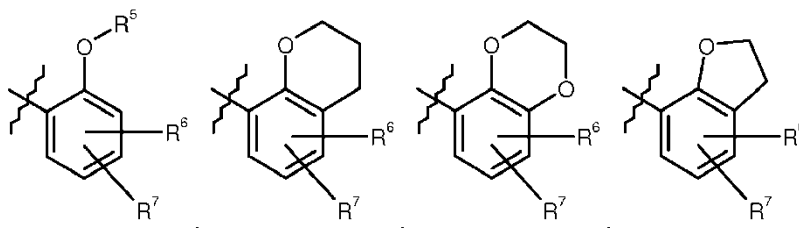
a) un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-

- 5 acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 10 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 15 d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 20 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 25 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇ o fenil-alquil C₁-C₃-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₆-,
- R² representa un grupo seleccionado entre



- 30 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor;
- R⁵ representa un grupo seleccionado entre
- a) un grupo alquilo C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenoil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 35 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 40 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 45

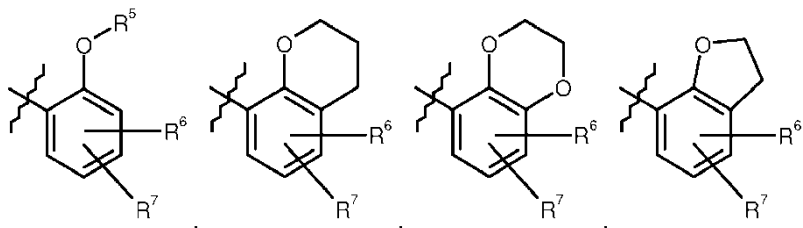
R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_5 -, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



10 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^5 representa un grupo seleccionado entre

15 a) un grupo alquilo C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

20 b) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

25 c) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

30 d) un grupo cicloalquil C_3-C_6 -alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

e) un grupo heterociclil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

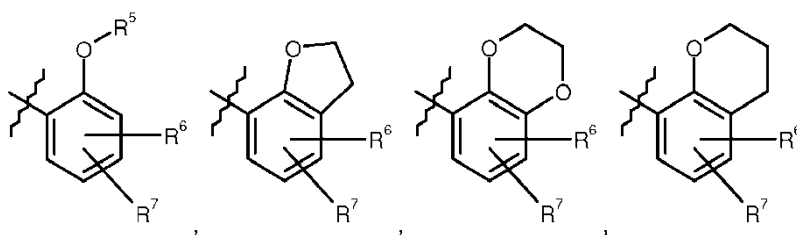
35 R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

40 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_4 -, cicloalquilo C_3-C_6 o fenil-alquil C_1-C_2 -, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C_1-C_3 -,

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3, R^4 representan, independientemente entre sí un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor,

R^5 representa un grupo seleccionado entre

5 a) un grupo alquilo C_1-C_3 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, alquenil C_2-C_3 -, alquinil C_2-C_3 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -,
10 $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

b) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxil, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

c) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxil, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

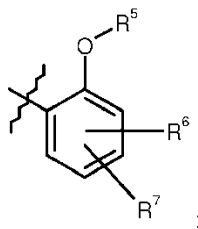
20 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor o alcoxi C_1-C_3 -,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

25 R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxil, alcoxi C_1-C_3 -, $-NH_2$, $-OP(O)(OH)_2$;

R^2 representa



30 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C_1-C_2 o fluoro-alquil C_1-C_2 ;

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa un grupo alquilo C_1-C_3 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno o halo-alquil C_1-C_3 -;

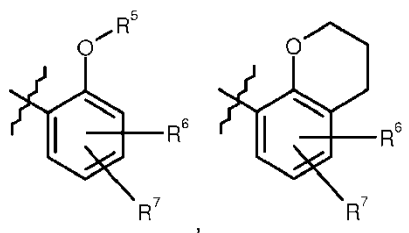
R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

35 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

40 R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 , en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxil, alcoxi C_1-C_6 -, $-NH_2$, $-OP(O)(OH)_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

- 5 a) un grupo alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, halo-alquil C₁-C₃;
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- 10 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

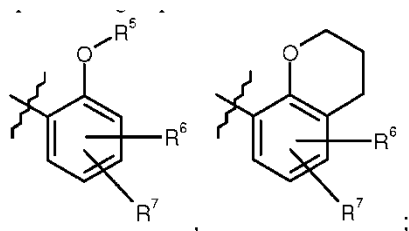
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₅, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆;

20 R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

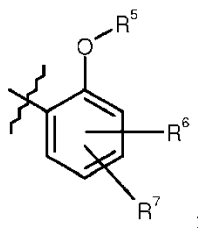
- 25 a) un grupo alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo-alquil C₁-C₃;
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- 30 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;
- d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃, cuyo grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃;
- 35 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5 En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

R² representa



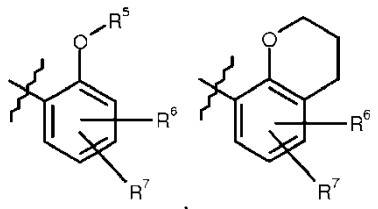
10 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un metilo, un difluorometilo o un grupo trifluorometilo;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

15 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxilo u -OP(O)(OH)₂;

R² representa un grupo seleccionado entre



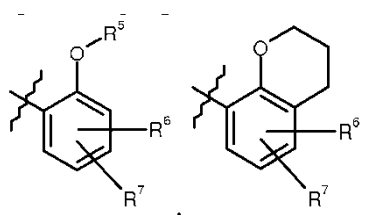
20 R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;

25 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

30 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆;

R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

- a) un grupo alquilo C₁-C₃;
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-;

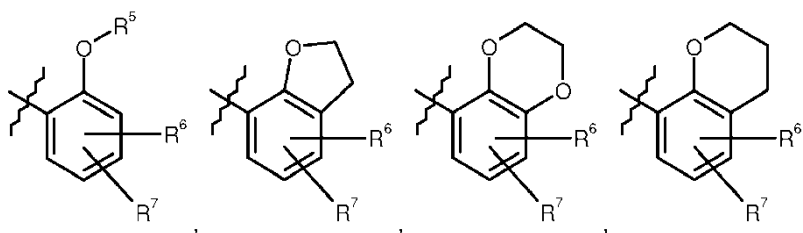
5 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I),

10 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o fenil-alquil C₁-C₂-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o metoxi,

R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno o flúor,

15 R⁴ representa un átomo de hidrógeno,

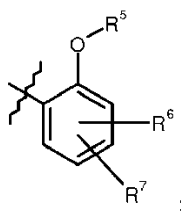
R⁵ representa un grupo seleccionado entre

- a) un grupo alquilo C₁-C₃,
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi C₁-C₃-
- 20 c) un grupo piridil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor, o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

25 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R² representa un grupo

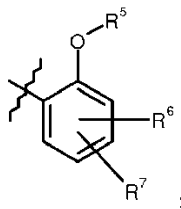


30 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un metilo, un difluorometilo o un grupo trifluorometilo
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R⁶ representa flúor;
 R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R² representa un grupo

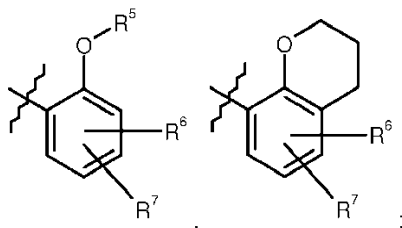


- 5 R³ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R⁶ representa hidrógeno, *para*-flúor, o *para*-cloro, en los que *para* se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula;
 10 R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 15 R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-il-, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, metoxi-; alcoxi C₁-C₆-;
 R² representa un grupo seleccionado entre



- 20 R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo seleccionado entre metilo y bencilo;
 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 25 R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-il-, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, metoxi-; alcoxi C₁-C₆-;
 R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;
 30 R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 35 R¹ representa un grupo metilo;
 R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;
 R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 5 R¹ representa un grupo metilo;
 R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;
 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un metilo, un difluorometilo o un grupo trifluorometilo;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 10 R¹ representa un grupo metilo;
 R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;
 R³ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆-, un cicloalquil C₃-C₇-, un heterociclil-, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquil C₁-C₃- o un heteroaril-alquil C₁-C₃-,

- 20 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃-, un cicloalquil C₃-C₅-, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquil C₁-C₂- o un heteroaril-alquil C₁-C₂-,

- 25 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo fenilo o un heteroarilo,

- 30 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-,

- 35 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo;

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o metoxi.

- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo;

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o metoxi.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇ o fenil-alquil C₁-C₃-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₆.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o fenil-alquil C₁-C₂,

5 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₃.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

10 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, -OP(O)(OH)₂.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -NH₂, -OP(O)(OH)₂.

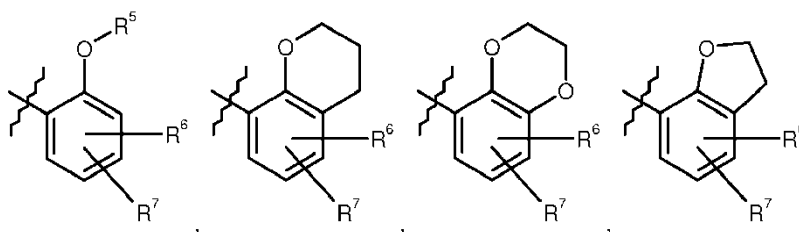
15 En una realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxilo o -OP(O)(OH)₂.

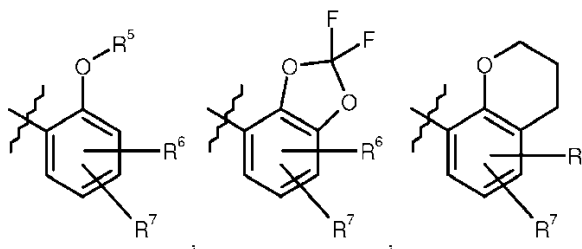
20 En otra realización preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo metilo.

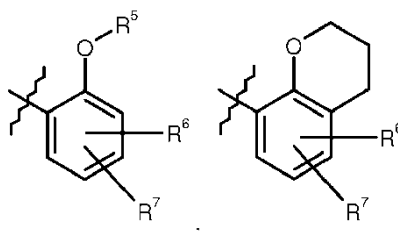
En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



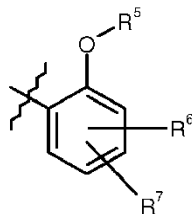
En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa



5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil- o 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-.

En una realización particularmente preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenil-.

10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C₁-C₃ o halo-alquil C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa alquilo C₁-C₃.

20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa halo-alquil C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₂ o fluoro-alquil C₁-C₂-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa alquilo C₁-C₂.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa fluoro-alquil C₁-C₂-.

25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

30 En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo.

En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo difluorometilo.

35 En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo trifluorometilo.

- En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo.
- En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro.
- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 10 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan independientemente entre sí un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.
- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C₁-C₃ o halo-alquil C₁-C₃- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₂ o fluoro-alquil C₁-C₂- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 20 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo difluorometilo o un grupo trifluorometilo y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.
- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.
- En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 40 En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo,
- 45 en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 5 en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquénil C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-, cicloalquilo C₄-C₆-, heterociclil C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo,

- 15 en la que dicho grupo cicloalquilo C₄-C₆-, heterociclil C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil C₃-C₆-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil C₃-C₆-, fenil- o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno.

- 25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, halo-alquil C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de un átomo de halógeno.

- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de un átomo de cloro o flúor.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de un átomo de flúor.

- 35 En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre metilo, (²H₃)metilo.

En una realización particularmente preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo metilo.

- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo cicloalquilo C₅-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquénil C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-.

- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de flúor, cloro, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquénil C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-.

- 50 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo cicloalquil C₃-C₆-CH₂-, cuyo grupo cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciclohexil-CH₂- o ciclopentil-CH₂-, cuyo grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo heterociclicil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo heterociclicilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo heterociclicil-CH₂-, cuyo grupo heterociclicilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquenil C₂-C₃-, alquil C₂-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

- 25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

- 35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-.

- 50 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo fenil-alquil C_1-C_2 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH_2 , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -.
- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo bencilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH_2 , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -.
- 10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -.
- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroaril-alquil C_1-C_2 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH_2 , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -.
- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -.
- 25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo piridil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi C_1-C_3 -.
- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroaril-alquil C_1-C_2 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH_2 , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -.
- 35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo piridil-alquil C_1-C_2 -, cuyo grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH_2 , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -.
- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 y R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.
- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 y R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor o alcoxi C_1-C_3 -.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 50 En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 y R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor.
- En una realización particularmente preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 representa un átomo de flúor y R^7 representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 está en posición para con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor y en la que R^7 representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor.

10 En otra realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa hidrógeno, *para*-flúor, o *para*-cloro, en los que *para* se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula.

En una realización particularmente preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa *para*-flúor, en el que *para* se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula.

15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro.

En una realización preferente la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

25 Se ha de entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I), expuesta anteriormente.

Aún más particularmente, la presente invención incluye los compuestos de fórmula (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, expuesta posteriormente.

Son muy especialmente preferentes las combinaciones de dos o más de las realizaciones preferentes mencionadas anteriormente.

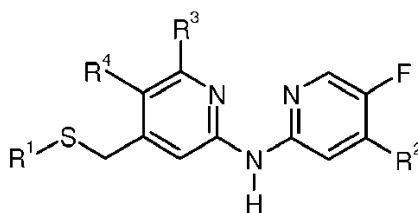
30 En particular, los objetos preferentes de la presente invención son los compuestos:

- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
- 35 • N-{6-(Difluorometil)-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Las definiciones de radicales mencionadas anteriormente que se han detallado en términos generales o en intervalos preferentes también se aplican a los productos de fórmula (I) finales y, de forma análoga, a los materiales de partida o compuestos intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

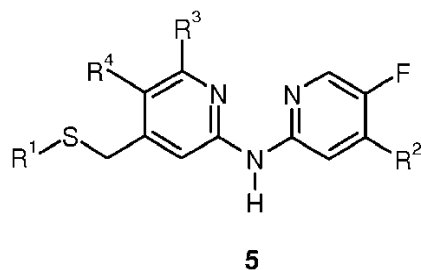
40 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (5)



5

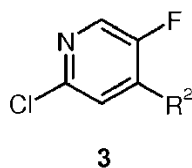
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, procedimiento en el que un compuesto de fórmula (5)

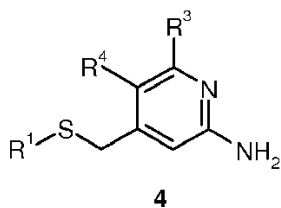


- 5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se oxida con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como disolvente, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, y procedimiento en el que el compuesto de fórmula (I) resultante se hace reaccionar opcionalmente, si fuera apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).
- 10

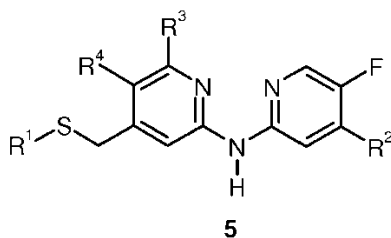
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), procedimiento en el que un compuesto de fórmula (3)



- 15 en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una piridin-2-amina de fórmula (4)



- 20 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), en presencia de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano), un carbonato alcalino como base, y un éter cíclico como disolvente, para dar un compuesto de fórmula (5),



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por medio de una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio.

- 25 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro de acción farmacológica y farmacocinética valioso que no se podría haber predicho.

Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en seres humanos y animales.

Dentro del alcance de la presente invención, el término "tratamiento" incluye profilaxis.

5 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su acción como inhibidores de CDK9. De ese modo, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan como inhibidores de CDK9.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una potencia particularmente elevada (demostrada con un valor de CI_{50} bajo en el ensayo de CDK9/CycT1) para inhibir la actividad de CDK9.

10 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK9 se puede determinar con los procedimientos que se describen en la sección de procedimientos que sigue a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1a. ("Ensayo de CDK9/CycT1 quinasa") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos que sigue a continuación.

15 De forma sorprendente se observó que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben CDK9 de forma selectiva en comparación con otras proteína quinasa dependientes de ciclina, preferentemente en comparación con CDK2. De ese modo, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan preferentemente como inhibidores selectivos de CDK9.

Los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran una inhibición de CDK9 significativamente más fuerte que la de CDK2.

20 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK2 se puede determinar con los procedimientos que se describen en la sección de procedimientos que sigue a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2. ("Ensayo de CDK2/CycE quinasa") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos que sigue a continuación.

25 Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) preferentes muestran una potencia sorprendentemente elevada para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones de ATP elevadas, que se demuestra por su valor de CI_{50} bajo en el ensayo de ATP quinasa elevada de CDK9/CycT1. De ese modo, estos compuestos tienen una probabilidad menor de competir por el bolsillo de unión a ATP de CDK9/CycT1 quinasa debido a la concentración de ATP intracelular elevada (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). De acuerdo con esta propiedad, los compuestos de la presente invención son particularmente capaces de inhibir CDK9/CycT1 dentro de las células durante un periodo de tiempo más largo en comparación con los inhibidores de quinasa competitivos de ATP clásicos. Esto aumenta la eficacia de las células antitumorales a concentraciones en suero decrecientes mediada por aclaramiento farmacocinético del inhibidor después de la dosificación de un paciente o un animal.

35 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK9 a concentraciones de ATP elevadas se puede determinar con los procedimientos que se describen en la sección de procedimientos que sigue a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b ("Ensayo de ATP quinasa elevada de CDK9/CycT1") como se describe en la sección de Materiales y Procedimientos que sigue a continuación.

40 Además, los compuestos preferentes de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) muestran un aumento de la actividad antiproliferativa en líneas de células tumorales tales como HeLa en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa de líneas de células tumorales tales como HeLa se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 3. ("Ensayo de Proliferación") como se describe en la sección de Materiales y Procedimientos que sigue a continuación.

45 Además, los compuestos preferentes de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por un aumento de las propiedades farmacocinéticas, tales como un aumento de la permeabilidad de Caco-2 aparente (P_{app} A-B) a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos a partir de la técnica anterior.

50 Además, los compuestos preferentes de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por un aumento de las propiedades farmacocinéticas, tales como una disminución de la proporción de eflujo (proporción de eflujo = P_{app} B-A / P_{app} A-B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos a partir de la técnica anterior.

55 En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad de Caco-2 aparentes desde el compartimento basal al apical (P_{app} A-B) o la proporción de eflujo (definida como la proporción ($(P_{app}$ B-A) / (P_{app} A-B)) se determinan preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 4. ("Ensayo de Permeación de Caco-2") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos que sigue a continuación.

Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, preferentemente de trastornos que se relacionan con o que están mediados por la actividad de CDK9, en particular de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas de forma vírica y/o de enfermedades cardiovasculares, más preferentemente de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o expresión de CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. Por consiguiente, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos que se relacionan con o que están mediados con la actividad de CDK9 en un paciente con necesidad de un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente. En determinadas realizaciones, los trastornos que se relacionan con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas de forma vírica y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente trastornos hiperproliferativos, en particular cáncer. El término "que trata" o "tratamiento" como se indica a través de todo el presente documento se usa de forma convencional, por ejemplo, la gestión o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, calmar, mejorar la condición de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno proliferativo celular o un trastorno asociado con una muerte celular programada reducida o insuficiente (apoptosis) o que de otro modo se podría beneficiar de la administración de un compuesto de la invención, tales como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferentes incluyen pacientes humanos que padecen o que son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en el presente documento. La expresión "animales no humanos" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "trastornos relacionados con o mediados por CDK9" incluirá enfermedades asociadas con o que implican actividades de CDK9, por ejemplo la hiperactividad de CDK9, y afecciones que acompañan a estas enfermedades. Algunos ejemplos de "trastornos que se relacionan con o mediados por CDK9" incluyen trastornos que resultan de un aumento de la actividad de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9 tales como ARNs de LARP7, HEXIM1/2 o 7sk, o trastornos que resultan de un aumento de la actividad de CDK9 debido a la activación del complejo de CDK9/ciclinaT/ARN polimerasa II mediante proteínas virales tales como VIH-TAT o HTLV-TAX o trastornos que resultan de un aumento de la actividad de CDK9 debido a la activación de rutas de señalización mitogénicas.

La expresión "hiperactividad de CDK9" se refiere a un aumento de la actividad enzimática de CDK9 en comparación con células no enfermas normales, o se refiere a un aumento de la actividad de CDK9 que conduce a proliferación celular no deseada, o a muerte celular programada reducida o insuficiente (apoptosis), o mutaciones que conducen a una activación constitutiva de CDK9.

La expresión "trastorno hiperproliferativo" incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o no controlada de una célula e incluye trastornos que implican muerte celular programada reducida o insuficiente (apoptosis). Los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., proliferación celular y/o división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto con necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

En el contexto de la presente invención los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad renal poliquística, hiperplasia de próstata benigna (BPH), y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer de endometrio, de cuello

uterino, ovario, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, colon, colorrectal, esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, intestino delgado, y glándula salival, adenocarcinomas de glándulas anales, tumores mastocíticos.

- 5 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra, y renal papilar hereditario y esporádico.

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

- 10 Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de conducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanoma, tumores mastocíticos.

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

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomioma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomioma.

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

- 25 Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anómala de matrices extracelulares, que se pueden tratar con los compuestos y procedimientos de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, reestenosis, cirrosis hepática, y trastornos proliferativos de células mesangiales, incluyendo enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo a trasplante, y glomerulopatías.

- 30 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión de la vena retiniana isquémica, retinopatía del prematuro y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis, y trastornos bullosos asociados con formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo pénfigo buloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para prevenir y tratar enfermedades en las vías respiratorias y el pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal así como enfermedades de la vejiga y conducto biliar.

- 35 Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, incluyendo mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 40 En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en un procedimiento para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, en particular enfermedades infecciosas inducidas de forma vírica. Las enfermedades infecciosas inducidas de forma vírica, incluyendo enfermedades oportunistas, están causadas por retrovirus, hepadnavirus, virus del herpes, flaviviridae, y/o adenovirus. En una realización preferente adicional de este procedimiento, los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, en la que el lentivirus se selecciona entre el grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIV, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en la que el oncorretrovirus se selecciona entre el grupo consiste en: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una realización preferente adicional de este procedimiento, el hepadnavirus se selecciona entre HBV, GSHV o WHV, preferentemente HBV, el virus del herpes se selecciona entre el grupo que comprende: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8, preferentemente HCMV y el flaviviridae se selecciona entre HCV, Nilo occidental o Fiebre Amarilla.

- 50 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también son útiles para profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, enfermedades cardíacas congénitas del adulto, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación auricular, síndrome de Behçet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades

cardiovasculares, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolia por colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de las válvulas cardíacas, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo derecho, síndrome cardíaco hipoplásico de la parte izquierda, hipotensión, claudicación intermitente, insuficiencia cardíaca isquémica, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, prolapso de la válvula mitral afectada por síndrome de QT, enfermedad de moyamoya, síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, tromboangiítis obliterante, trombosis, tromboembolia, atresia de la válvula tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmos, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White. Son preferentes la hipertrofia cardíaca, enfermedades cardíacas congénitas del adulto, aneurismas, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis.

Una materia objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados anteriormente.

Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente.

Una materia objeto preferente de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no microcíticas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humana independientes de hormonas, carcinomas de cuello uterino, incluyendo carcinomas de cuello uterino humano resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

Una materia objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

Una materia objeto preferente de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no microcíticas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humana independientes de hormonas, carcinomas de cuello uterino, incluyendo carcinomas de cuello uterino humano resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

Una materia objeto adicional de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

Una materia objeto preferente de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no microcíticas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humana independientes de hormonas, carcinomas de cuello uterino, incluyendo carcinomas de cuello uterino humano resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.

Como se usa en el presente documento la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a una combinación de al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención como principio activo junto con al menos otro principio activo con o sin ingredientes, vehículos, diluyentes y/o disolventes adicionales.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención en combinación con un adyuvante farmacéuticamente adecuado, no tóxico, inerte.

Como se usa en el presente documento la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una formulación galénica de al menos un agente farmacéuticamente activo junto con al menos un ingrediente, vehículo, diluyente y/o disolvente adicional.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en los que la combinación no causa efectos adversos inaceptables. Esta combinación farmacéutica incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica individual que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar al paciente
10 juntos en una composición de dosificación oral individual tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separada.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separada, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, de forma simultánea) o en tiempos escalonados por separado (por ejemplo, de forma secuencial).

15 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes antitumorales tales como agentes de alquilación, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes para terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de quinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificado desde la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos, y otros fármacos antitumorales. En este sentido, el siguiente es un listado no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

- Los agentes de alquilación incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina, y mitolactol; compuestos de alquilación coordinados con platino que incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, y satraplatino;
- Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, y vinorelbina;
- Los agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxesteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y antiprogesteronas y combinaciones de los mismos;
- Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel, y paclitaxel;
- Los agentes que inhiben la topoisomerasa citotóxica incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pioxantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido, y combinaciones de los mismos;
- Los agentes inmunológicos incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes de potenciación inmunológica tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleuquina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileuquina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, tecleuquina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, y Provenge; vacuna Merial contra el melanoma
- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células tisulares para dirigirlos para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, Krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;

ES 2 595 222 T3

- Los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentín, bevacizumab, alaninato de brivanib, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib talidomida, ukraina, y vitaxina;
- 5
- Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab, y alemtuzumab;
 - Inhibidores de VEGF tales como, por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentín, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib, y ranibizumab; Palladia
- 10
- Inhibidores de EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, y Zactima;
 - Inhibidores de HER2 tales como, , lapatinib, tratuzumab, y pertuzumab;
 - Inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina, y everolimus;
 - Inhibidores de c-Met;
 - Inhibidores de PI3K y AKT;
- 15
- Inhibidores de CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
 - Inhibidores de los puntos de control de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo Hesperadin), inhibidores de quinasa de punto de control, e inhibidores de KSP;
 - Inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat, y LBH589;
- 20
- Inhibidores de HSP90 y HSP70;
 - Inhibidores de proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
 - Inhibidores de serina/treonina quinasa incluyendo inhibidores de MEK (tal como por ejemplo RDEA 119) e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
 - Inhibidores de la farnesil transferasa, tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 25
- Inhibidores de la tirosina quinasa que incluyen, por ejemplo, dasatinib, nilotinib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab, e inhibidores de c-Kit; Palladia, masitinib
 - Agonistas de receptor de vitamina D;
- 30
- Inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sódico, y gosipol;
 - Grupo de 20 antagonistas de receptores de diferenciación tales como, por ejemplo, rituximab;
 - Inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;
 - Agonistas del receptor 1 de ligando inductor de la apoptosis y necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 35
- Antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprodén, clorhidrato de palonosetrón, granisetrón, Zindol, y AB-1001;
 - Inhibidores de integrinas incluyendo inhibidores de integrina alfa5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab, y endostatina;
- 40
- Antagonistas de receptor de andrógenos que incluyen, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximasterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona, y nilutamida;
 - Inhibidores de aromataseas, tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida, y formestano;
 - Inhibidores de metaloproteinasas de matriz;

- Otros agentes anticáncer que incluyen, por ejemplo, alitretinoína, ampligén, atrasentán bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandronico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina, y tretinoína.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento del cáncer en conjunto con terapia de radiación y/o intervención quirúrgica.

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

- 10 (1) proporcionar mejor eficacia para reducir el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
 (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
 (3) proporciona un tratamiento quimioterapéutico que se tolera bien en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales de las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras ciertas terapias combinadas,
 15 (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cánceres en mamíferos, especialmente seres humanos,
 (5) proporcionar una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,
 (6) proporcionar un periodo de tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
 20 (7) proporcionar un periodo de tiempo más largo para la evolución del tumor, y/o
 (8) proporcionar eficacia y resultados de tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

25 Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar, como tal o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrones de referencia analítica, y similares, que se conocen bien en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar por vía sistémica y/o por vía local. Para este fin, se pueden administrar de una manera adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival o ótica, o como un implante o endoprótesis vascular.

30 Para estas vías de administración, es posible administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de aplicación adecuadas.

Las formas adecuadas para administración oral son formas de administración que funcionan como se ha descrito en la técnica anterior y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o en forma modificada, que comprende los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como,
 35 por ejemplo, comprimidos (revestidos o sin revestir, por ejemplo comprimidos proporcionados con revestimientos entéricos o revestimientos cuya disolución está retardada o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral, o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blandas o duras), comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

40 La administración parenteral se puede producir evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

45 Los ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones/pulverizaciones nasales; comprimidos para su administración por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones oculares u óticas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tal como parches, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos para
 50 espolvorear, implantes o endoprótesis vasculares.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto se puede producir de una manera conocida *per se* mediante mezcla con adyuvantes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos, inertes. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), agentes emulgentes y agentes dispersantes o
 55 humectantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), agentes aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y agentes para enmascaramiento del sabor y/o olor.

La presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, normalmente junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos, inertes, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes farmacéuticos, seres humanos o animales, se pueden administrar *per se* o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 % a un 99,5 % (más preferentemente 0,5 % to 90 %) de principio activo en combinación con uno o más adyuvantes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos, inertes.

10 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención de fórmula general (I) y/o la composición farmacéutica de la presente invención se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación y periodo de tiempo de administración de los principios activos reales en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular sin que sea tóxica para el paciente.

15 **Materiales y Procedimientos**

Los datos de los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso a menos que se indique de otro modo; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones de líquido/líquido en cada caso se basan en el volumen.

20 Los ejemplos se sometieron a ensayo en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando el ensayo se realiza más de una vez, los datos se informaron como valores promedio o como valores medios, en los que

- el valor promedio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido entre el número de veces sometidos a ensayo, y
- el valor medio representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la media es el valor medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la media es la media aritmética de los dos valores medios.

25 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológico representan valores promedio o valores medios calculados usando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

30 Las propiedades farmacológicas *in vitro* de los compuestos se pueden determinar de acuerdo con los siguientes ensayos y procedimientos.

1a. Ensayo de CDK9/CycT1 quinasa

La actividad inhibitoria de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó usando el ensayo de TR-FRET para CDK9/CycT1 como se describe en los siguientes párrafos:

35 Las CDK9 y CycT1 humanas etiquetadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía por afinidad hacia Ni-NTA, se adquirieron en Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó péptido biotinilado de biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotretitol 1,0 mM, orto-

40 vanadiato sódico 0,1 mM, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo

45 mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo de IgG anti-ratón etiquetado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, un 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en 100 mM de HEPES/NaOH a pH 7,0).

55

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu con respecto a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de 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 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones a 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

1b. Ensayo de ATP quinasa elevada de CDK9/CycT1

La actividad inhibitoria de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención a una concentración de ATP elevada después de incubación previa de la enzima y compuestos de ensayo se cuantificó usando el ensayo de TR-FRET para CDK9/CycT1 como se describe en los siguientes párrafos.

Las CDK9 y CycT1 humanas etiquetadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía por afinidad hacia Ni-NTA, se adquirieron en Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó péptido biotinilado de biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo en la compañía la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 1,0 mM, orto-vanadiato sódico 0,1 mM, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 3,3 mM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo de IgG anti-ratón etiquetado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, un 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en 100 mM de HEPES/NaOH a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu con respecto a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de 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 proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones a 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

2a. Ensayo de CDK2/CycE quinasa

La actividad inhibitoria de CDK2/CycE de los compuestos de la presente invención se cuantificó usando el ensayo de TR-FRET para 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 por afinidad hacia Glutación-Sepharose, se adquirieron en ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó péptido biotinilado de biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, orto-vanadiato sódico 0,1 mM, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,25 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo de IgG anti-ratón etiquetado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, un 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en 100 mM de HEPES/NaOH a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu con respecto a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones a 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

2b. Ensayo de ATP quinasa elevada de CDK2/CycE

La actividad inhibitoria de CDK2/CycE de los compuestos de la presente invención a 2 mM de trifosfato de adenosina (ATP) se cuantificó usando el ensayo de TR-FRET para CDK2/CycE (TR-FRET = Transferencia de Energía por Fluorescencia en Tiempo Resuelto) 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 por afinidad hacia Glutación-Sepharose, se adquirieron en ProKinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de quinasa se usó péptido biotinilado de biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO se pipetearon en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen de color negro (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, orto-vanadiato sódico 0,1 mM, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. A continuación, la reacción de quinasa comenzó mediante la adición de 3 µl de una solución de ATP (3,33 mM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato (1,25 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático y se eligió de forma apropiada para que el ensayo estuviera en el intervalo lineal, las concentraciones habituales estaban en el intervalo de 15 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo de IgG anti-ratón etiquetado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como una alternativa se puede usar un anticuerpo de IgG anti-ratón etiquetado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, un 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en 100 mM de HEPES/NaOH a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. A continuación, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu con respecto a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de excitación a 350 nm se midieron en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medición para la cantidad de sustrato fosforilado.

Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente, los compuestos de ensayo se sometieron a ensayo en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μM a 0,1 nM (20 μM , 5,9 μM , 1,7 μM , 0,51 μM , 0,15 μM , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon por separado antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones a 1:3,4 en serie) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

3. Ensayo de proliferación

Las células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor de cuello uterino humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no microcíticas humano, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC n.º 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humana independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humano resistente a múltiples fármacos, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) se sembraron a una densidad de 5.000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa), 2.500 células/pocillo (A2780), 1.500 células/pocillo (Caco-2), o 1.000 células/pocillo (B16F10) en una placa de microtitulación de 96 pocillos en 200 μl de su respectivo medio de crecimiento complementado con un 10 % de suero bovino fetal. Después de 24 horas, las células de una placa (placa en el punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo recién preparado (200 μl), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μM , así como en el intervalo de 0,001-10 μM ; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era de un 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó por tinción de las células con violeta de cristal: las células se fijaron por adición de 20 μl /punto de medición de un 11 % de solución de aldehído glutárico durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 μl /punto de medición de un 0,1 % de solución de violeta de cristal (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 μl /punto de medición de un 10 % de solución de ácido acético. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del índice celular, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos con respecto a los valores de extinción de la placa en el punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0 μM) (= 100 %). Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a un 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Las células de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 no adherentes (DSMZ ACC 554) se sembraron a una densidad de 5.000 células/pocillo en una placa de multi titulación de 96 pocillos en 100 μl de medio de crecimiento suplementado con un 10 % de suero bovino fetal. Después de 24 horas, la viabilidad celular en una placa (placa en el punto cero) se determinó con el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titre-Glo (Promega), mientras que 50 μl del compuesto de ensayo que contenía el medio se añadió a los pocillos de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo de 0,001-10 μM y controles de DMSO; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido era de un 0,5 %). La viabilidad celular se evaluó después de un periodo de exposición de 72 horas con el Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titre-Glo (Promega). Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a un 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros en datos de medición que se normalizaron con respecto a células tratadas con vehículo (DMSO) (= 100 %) y las lecturas de la medición se tomaron inmediatamente antes de la exposición al compuesto (= 0 %).

4. Ensayo de permeación de Caco-2

Las células Caco-2 (adquiridas en DSMZ Braunschweig, Alemania) se sembraron alguna densidad de $4,5 \times 10^4$ células por pocillo en placas de inserto de 24 pocillos, tamaño de poro de 0,4 μm , y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con un 10 % de suero bovino fetal, 1 % de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomina (GIBCO) y un 1 % de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de un 5 % de CO_2 humidificada. El medio se cambiaba cada 2-3 días. Antes de desarrollar el ensayo de permeación, el medio de cultivo se reemplazó con un tampón de transporte de HEPES-carbonato sin FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de ensayo se disolvieron previamente en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral en una concentración final de 2 μM en tampón de transporte. Antes y después de un periodo de incubación de 2 h a 37 °C, las muestras se tomaron de ambos compartimentos. El análisis del contenido del compuesto se realizó después de precipitación con metanol mediante análisis de LC/EM/EM. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A \rightarrow B) y basolateral a apical (B \rightarrow A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\text{Papp} = (\text{Vr}/\text{Po})(1/\text{S})(\text{P2}/\text{t})$$

en la que Vr es el volumen de medio en la cámara receptora, Po es el área máxima medida o altura del fármaco de ensayo en la cámara donante a $t = 0$, S el área de la superficie de la monocapa, P2 es el área máxima medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. La

proporción del flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la Papp B-A entre la Papp A-B. Además se calculó la recuperación del compuesto. Los siguientes compuestos de referencia se usaron para la clasificación de la clase de permeabilidad: Antipirina, Pirazosina, Verapamilo, Fluvastatina, Cimetidina, Ranitidina, Atenolol, Sulfasalazina.

5 5. Ensayo de anhidrasa carbónica

El principio del ensayo se basa en la hidrólisis de acetato de 4-nitrofenilo con anhidrasas carbónicas (Pocker y Stone, *Biochemistry*, 1967, 6, 668), con la posterior determinación foto métrica del producto colorante 4-nitrofenolato a 400 nm por medio de un fotómetro espectral de 96 canales.

10 Se pipetearon 2 µl de los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO (concentración final de 100 veces), en un intervalo de concentraciones de 0,03-10 µmol/l (final), como cuadruplicados en los portillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos que contenían el disolvente sin compuestos de ensayo se usaron como valores de referencia (1. Pocillos sin anhidrasa carbónica para corrección de la hidrólisis no enzimática del sustrato, y 2. Pocillos con anhidrasa carbónica para determinar la actividad de la enzima no inhibida).

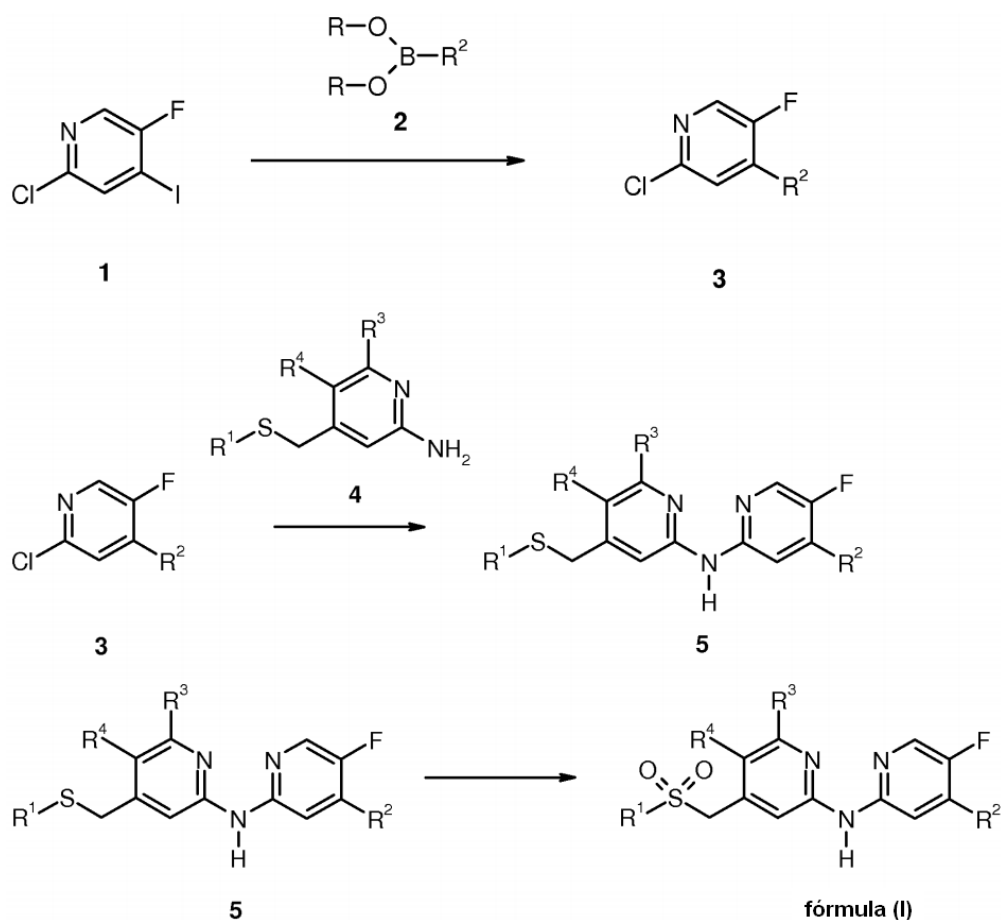
15 Se pipetearon 188 µl de tampón de ensayo (10 mmol/l de Tris/HCl, pH 7,4, 80 mmol/l de NaCl), con o sin 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica-1 [= anhidrasa carbónica-1 humana (Sigma, n.º C4396)] para determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica-1 o 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica-2 [= anhidrasa carbónica-2 humana (Sigma, n.º C6165)] para la medición de la inhibición de la anhidrasa carbónica-2, en los bolsillos de la placa de microtitulación. La reacción enzimática comenzó mediante la adición de 10 microlitros de la solución de sustrato (1 mmol/l de acetato de 4-nitrofenilo (Fluka n.º 4602), disueltos en acetonitrilo anhidro (concentración del sustrato final: 50 µmol/l). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La absorción se midió por fotometría a una longitud de onda de 400 nm. La inhibición enzimática se calculó después de la normalización de los valores medidos con respecto a la absorción de las reacciones en los pocillos sin enzima (=100 % de inhibición) y con respecto a la absorción de las reacciones en los pocillos con enzima no inhibida (=0 % de inhibición). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el software de la propia compañía.

25 Ejemplos preparativos

Síntesis de compuestos

Además de las rutas que se describen posteriormente, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general habitual del experto en la materia de la síntesis orgánica. Por lo tanto, el orden de las transformaciones mostrado a modo de ejemplo en los siguientes Esquemas no pretende ser limitante, y se pueden combinar etapas de síntesis adecuadas de diversos esquemas para formar secuencias de síntesis adicionales. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y/o R^4 , se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones mostradas a modo de ejemplo. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, sustitución u otras reacciones conocidas por el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen las que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los expertos en la materia conocen bien los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Se describen ejemplos específicos en los párrafos posteriores. Además, es posible que dos o más etapas sucesivas se puedan realizar sin que se realice el procesamiento entre dichas etapas, por ejemplo una reacción en "una etapa", como conoce bien el experto en la materia.

La síntesis de los derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con la presente invención se realiza preferentemente de acuerdo con la secuencia sintética general, mostrada en el esquema 1.



En la primera etapa, se hace reaccionar 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (n.º CAS: 884494-49-9; **1**) con un derivado de ácido borónico $R^2\text{-B(OR)}_2$ de fórmula (**2**), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (**I**), para dar un compuesto de fórmula (**3**). El derivado de ácido borónico (**2**) puede ser un ácido borónico ($R = \text{-H}$) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo ($R = \text{-CH(CH}_3)_2$), preferentemente un éster derivado de pinacol en cuyo caso el compuesto intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R\text{-R} = \text{-C(CH}_3)_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$).

La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, o por catalizadores de Pd(II) tales como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio.

La reacción se realiza preferentemente en una mezcla de un disolvente tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF, o isopropanol con agua y en presencia de una base tal como carbonato potásico, bicarbonato sódico o fosfato potásico.

(Revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

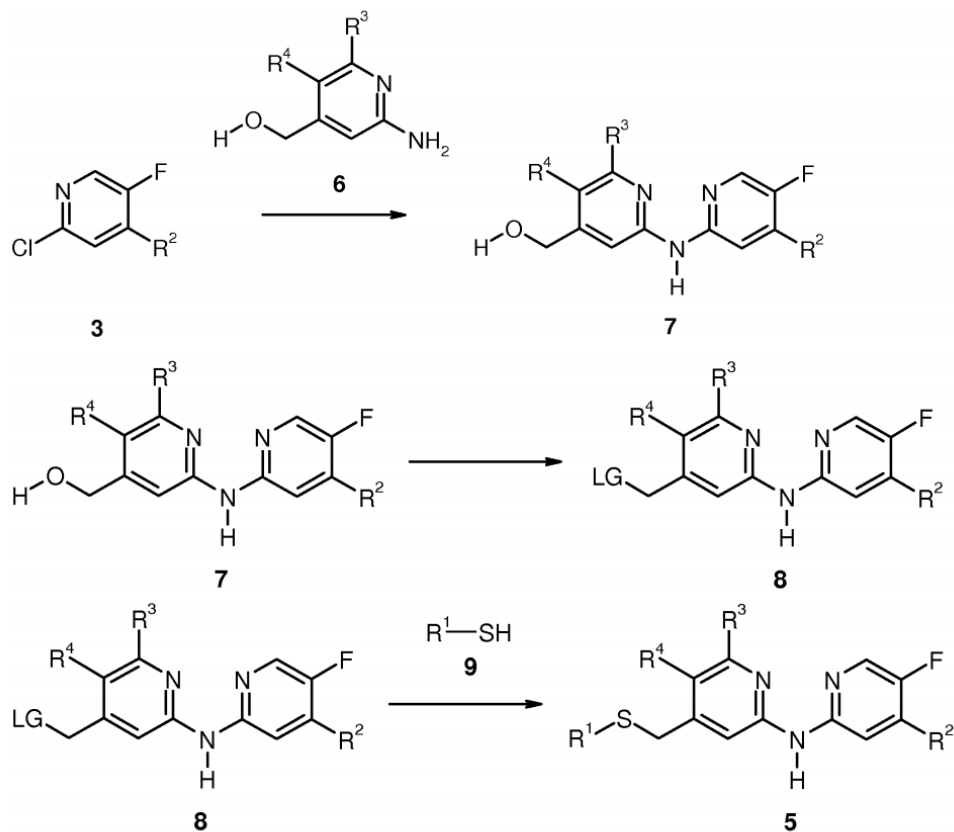
La reacción se realiza a temperaturas que varían de la temperatura ambiente ($= 20\text{ }^\circ\text{C}$) al punto de ebullición del disolvente respectivo. Más adelante, la reacción se puede realizar a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción se completa preferentemente después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (**3**), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (**I**), se hace reaccionar con una piridin-2-amina de fórmula (**4**), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**), para dar un compuesto de fórmula (**5**). Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio (para una revisión de las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Es preferente el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano). Se usa un carbonato alcalino, preferentemente carbonato de cesio, como base, y se usa un éter cíclico, preferentemente dioxano, como disolvente. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. Las piridin-2-aminas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de la correspondiente 4-hidroximetilpiridin-2-amina a través de la conversión del grupo hidroxí contenido en la misma en un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguido de desplazamiento nucleofílico con un tiol de fórmula general (9). Si fuera necesario, se puede proteger el grupo amino presente en dicha 4-hidroximetilpiridin-2-amina con un grupo protector adecuado. El experto en la materia conoce bien los grupos protectores para los grupos amino presentes en los análogos y los procedimientos para su introducción y retirada, véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999). Si fuera necesario, se puede introducir el grupo amino presente en dichas 4-hidroximetilpiridin-2-aminas, por ejemplo por desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente adecuado, preferentemente fluoro o cloro, con amoníaco.

En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se oxida a la correspondiente sulfona de fórmula (I) con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de fórmula alquilo C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como disolvente. Es preferente el uso descrito en el presente documento de permanganato potásico en acetona. Las reacciones se realizan preferentemente a 40-70 °C. Alternativamente, dichas reacciones de oxidación se pueden realizar haciendo reaccionar derivados de tioéter de fórmula (5) con ácido *meta*-cloroperbenzoico usando un hidrocarburo halogenado, preferentemente cloroformo o DCM, como disolvente. Las reacciones se realizan preferentemente a 0 - 40 °C.

Un enfoque de síntesis alternativo para los derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina de acuerdo con la presente invención se describe en el esquema 2.



En la primera etapa, un compuesto de fórmula (3), en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una piridin-2-amina adecuada de fórmula (6), en la que R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (7). Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio (para una revisión de reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004). Es preferente el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), (9,9-dimetil-

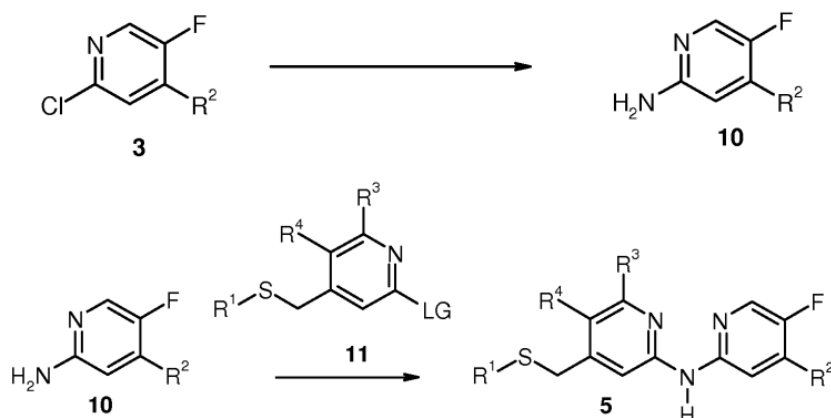
9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. Las piridin-2-aminas de fórmula (6) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos o ésteres de los mismos.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (7), en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se convierte en un compuesto de fórmula (8), en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo. Es preferente el uso descrito en el presente documento de cloruro de tionilo en NMP o DMF y DCM para la formación de las respectivas clorometil piridinas (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de las respectivas bromometil piridinas (LG = Br) es el uso de tetrabromometano y trifenilfosfano en DCM (véase por ejemplo: Polla y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, 12, 1151).

En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (8) se convierte en un tioéter de fórmula (5), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con tioles adecuados de fórmula (9), en la que R^1 es como se define para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas (véase, por ejemplo: Sammond y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3519). El experto en la materia conoce los tioles de fórmula (9) y están disponibles en el mercado en considerable diversidad.

En la etapa final, el tioéter de fórmula (5) se oxida a la correspondiente sulfona de fórmula (I) como se describe en el esquema 1.

Otro enfoque de síntesis alternativo para los derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se describe en el esquema 3.



Esquema 3

En la primera etapa, un compuesto de fórmula (3), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se convierte en una 5-fluoro-piridin-2-amina de fórmula (10). Esta reacción se puede realizar mediante reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio (para una revisión de reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

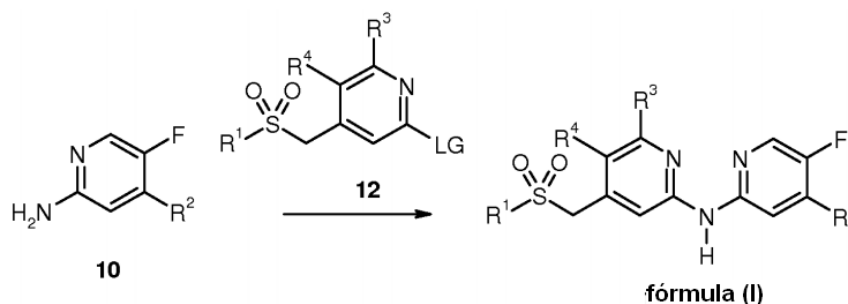
Es preferente el uso descrito en el presente documento de bis(trimetilsilil)amida de litio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo en THF. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 3-24 horas a 60 °C en un baño de aceite.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (10) se hace reaccionar con un derivado de piridina adecuado de fórmula (11), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, para dar un compuesto de fórmula (5). Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio (para una revisión de reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004). Es preferente el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. También es preferente el uso descrito en el presente documento de aducto de cloro(2-díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) y metil terc-butil éter, 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y NMP. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 2-24 horas a

100-130 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

En la etapa final, el tioéter de fórmula (5) se convierte en la correspondiente sulfona de fórmula (I) por oxidación como se describe en el esquema 1.

- 5 Los derivados de piridina de fórmula (11) se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por conversión de un grupo halometilo en el tioéter presente en el compuesto de fórmula (11) usando un tiol de fórmula (9), en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I), de una forma similar a como se ha descrito anteriormente para las piridina aminas de fórmula (4) y para la conversión de los compuestos intermedios de fórmula (8) en los tioéteres de fórmula (5) en el esquema 2. El experto en la materia conoce dichos precursores de halometil piridina, y están disponibles en el mercado en ciertos casos.
- 10 Otro enfoque de síntesis alternativo para los derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se describe en el esquema 4.



Esquema 4

- Un compuesto de fórmula (10) se hace reaccionar con un derivado de piridina adecuado de fórmula (12), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, para dar un compuesto de fórmula (5). Esta reacción de acoplamiento se puede realizar mediante reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio (para una revisión de las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).
- 15 Es preferente el uso de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. También es preferente el uso descrito en el presente documento de aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) y metil terc-butil éter, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y NMP. Las reacciones se realizan preferentemente en atmósfera de argón durante 2-24 horas a 100-130 °C
- 20 en un horno de microondas o en un baño de aceite.
- 25

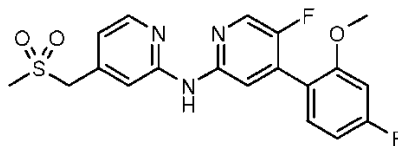
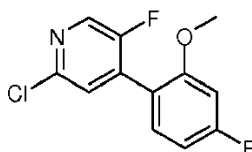
- Los derivados de piridina de fórmula (12) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia, tales como reacciones de oxidación de derivados de piridina tioéter de fórmula (11). Se hace referencia específica al uso de difluorometanosulfonato de cinc (DFMS; Baran y col., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1494), que permite la oxidación simultánea del tioéter a un sulfóxido (que se puede oxidar adicionalmente en una etapa posterior) y la fluoración de un grupo alquilo presente como R³ o R⁴, por ejemplo que resulta de una interconversión de R³ = metilo en R³ = difluorometilo como se describe para la síntesis del ejemplo 5 en la sección experimental.
- 30

Preparación de compuestos

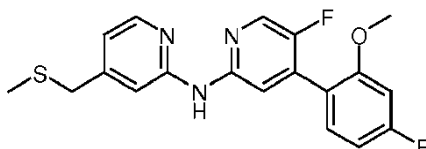
Las abreviaturas que se usan en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen a continuación son:

- 35 a (ancho); CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq (equivalente); ES (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido meta-cloroperoxisbenzoico), MeCN (acetónitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); q (quintuplete);
- 40 Pd(dppf)Cl₂ (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); c (cuadruplete); TA (temperatura ambiente); s (singlete); sat. ac. (saturado acuoso); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (tripleto).

Los nombres IUPAC de los ejemplos se generaron usando el programa 'ACD/Name batch version 12.01' de ACD LABS.

Ejemplo 1**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina****Preparación del Compuesto intermedio 1.1****5 2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina**

Un lote con 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1000 mg; 3,88 mmol; APAC Pharmaceutical, LLC), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (660 mg; 3,88 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (449 mg; 0,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10,0 ml) y solución 2 M de carbonato potásico (5,8 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en atmósfera de argón durante 4 horas a 100 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano a hexano / acetato de etilo al 50 %) para dar el producto deseado (947 mg; 3,70 mmol).
¹H RMN (400MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,27 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

15 Preparación del Compuesto intermedio 1.2**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**

Un lote con 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina (166 mg; 0,65 mmol), 4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (200 mg; 1,30 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (17 mg; 0,03 mmol) y carbonato de cesio (317 mg; 0,97 mmol) en dioxano (2,5 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9 mg; 0,01 mmol) en atmósfera de argón y el lote se agitó durante 7 horas a 100 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (64 mg; 0,17 mmol).

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Procesador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1 % de HCOOH B = MeCN
Gradiente:	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	Max. 250 mg / max. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm
	EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

^1H RMN (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,15 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (a, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

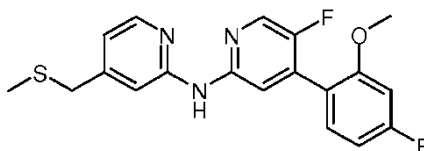
Preparación del producto final

5 Se añadió permanganato potásico (62 mg; 0,40 mmol) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-[4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il]piridin-2-amina (59 mg; 0,16 mmol) en acetona (2,0 ml) a TA. La mezcla se agitó a 40 °C durante una hora antes de que se añadiera una cantidad adicional de permanganato potásico (20 mg; 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante un período adicional de 45 minutos a 40 °C. Después de un período de refrigeración, el lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 93:7) para dar el producto deseado (19 mg; 0,05 mmol).

10 ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 9,86 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Procedimiento alternativo para la preparación del Compuesto intermedio 1.2

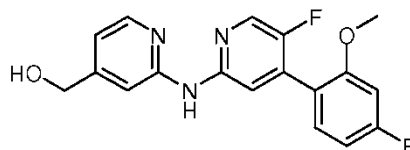
5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-[4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il]piridin-2-amina



15

Preparación del Compuesto intermedio 1.3

(2-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metanol



20 Un lote con 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina (411 mg; 1,61 mmol), (2-aminopiridin-4-il)metanol (200 mg; 1,61 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (418 mg; 0,72 mmol) y carbonato de cesio (784 mg; 2,41 mmol) en dioxano (8,0 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidena)cloruro de paladio(0) (147 mg; 0,16 mmol) en atmósfera de argón y el lote se agitó durante 29 horas a 100 °C. Después de un período de refrigeración, se añadieron cantidades adicionales de (2-aminopiridin-4-il)metanol (100 mg; 0,81 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (118 mg; 0,20 mmol) y tris(dibencilidena)cloruro de paladio(0) (74 mg; 0,08 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 horas a 100 °C. Después de un período de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 9:1) para dar el producto deseado (389 mg; 1,13 mmol).

25 ^1H RMN (400MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 9,66 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,31 (tr, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,76 (s, 3H).

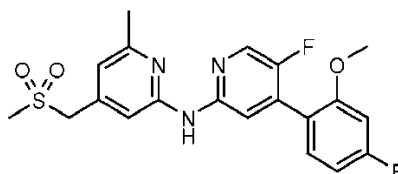
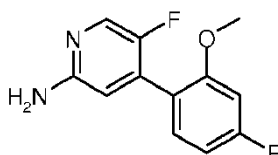
30

Preparación del producto final (preparación alternativa del Compuesto intermedio 1.2)

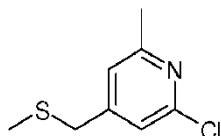
35 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,19 ml; 2,55 mmol) a una solución en agitación de (2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metanol (350 mg; 1,01 mmol) en DCM (4,0 ml) y NMP (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 7 horas a TA. El lote se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico y solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina en bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40 El residuo se recogió en EtOH (12,0 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió metanotiolato sódico (158 mg; 2,26 mmol) en porciones a la solución en agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 horas a TA antes de diluirse con DCM y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (301 mg; 0,81 mmol).

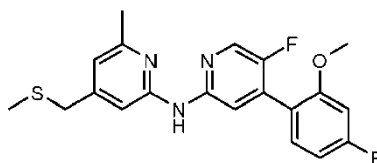
45 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,15 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (a, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 2**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina****Preparación del Compuesto intermedio 2.1****5 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina**

Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M; 20,5 ml; 20,53 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se añadió a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina (2,50 g; 9,78 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,18 g; 0,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,19 g; 0,39 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en THF anhidro (16,3 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió agua (10 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente con agitación, se añadió cloruro sódico sólido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo al 60 %) para dar el producto deseado (2,04 g; 8,64 mmol).
¹H RMN (400MHz, CDCl₃, 300 K) δ = 7,95 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,33 (a, 2H), 3,61 (s, 3H).

Preparación del Compuesto intermedio 2.2**2-Cloro-6-metil-4-[(metilsulfonil)metil]piridina**

Una solución acuosa de metanotiolato sódico (21 %, 13,15 ml, 39,38 mmol) se añadió gota a gota a una solución en agitación de clorhidrato de 4-(bromometil)-2-cloro-6-metilpiridina (4,60 g; 17,90 mmol; Aldlab Chemicals, LLC) en acetona (100 ml) mientras se refrigeraba con un baño de agua a TA. La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: hexano a hexano / EtOAc 8:2) para dar el producto deseado (2,60 g, 13,85 mmol).
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ [ppm] = 7,24 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Compuesto intermedio 2.3**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**

Un lote que contenía 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina (692,2 mg; 2,93 mmol), 2-cloro-6-metil-4-[(metilsulfonil)metil]piridina (500 mg; 2,66 mmol) y carbonato de cesio (1302 mg; 4,00 mmol) en dioxano (15 ml) se desgasificó con argón. Se añadieron (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (67,8 mg; 0,117 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (36,6 mg; 0,04 mmol) en una atmósfera de argón y el lote se agitó en un tubo de presión cerrado durante 10 horas a 100 °C. Se combinaron 5 de estos lotes y se diluyeron con EtOAc. La fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa

saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: hexano a hexano / EtOAc 1:1) para proporcionar el producto deseado (3,75 g; 9,68 mmol).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ [ppm] = 8,16 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,85-6,73 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).

Preparación del producto final

A 0 °C, se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (200,4 mg; 1,16 mmol) a una solución de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (150 mg; 0,387 mmol) en cloroformo (5,0 ml). La mezcla se agitó a TA durante el fin de semana.

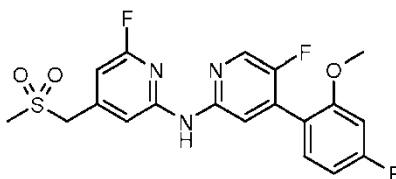
El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC preparativa.

Sistema:	Waters autopurificationsystem: bomba 254, procesador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100		
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm		
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2 % de NH ₃ (32 %)		
	B = acetonitrilo		
Gradiente:	0-0,5 min 25 ml/min a 70 ml/min 30 % de B; 0,5-5,5 min 30-60 % de B		
Flujo:	70 ml/min		
Temperatura:	TA		
Solución:	170 mg / 4,2 ml de DMSO		
Inyección:	4 x 1,05 ml		
Detección:	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm		
	EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z		
Fracciones	Tiempo de retención en min	Pureza en %	Rendimiento en mg
Ejemplo 4	5,06-5,31	98	25

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ [ppm] = 9,82 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,13-7,06 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

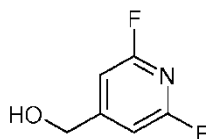
Ejemplo 3

15 **5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**



Preparación del Compuesto intermedio 3.1

(2,6-Difluoropiridin-4-il)metanol

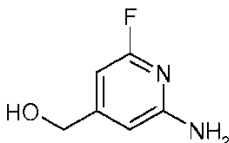


20 A una solución en agitación de ácido 2,6-difluoropiridin-4-carboxílico (5,32 g; 32,8 mmol; Matrix Scientific, n.º CAS 88912-23-6) en THF (85 ml) se añadió una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (13,2 ml; 131,2 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla reaccionara a TA durante una noche. A continuación, se añadió cuidadosamente MeOH (15,9 ml) a la mezcla en agitación mientras se refrigeraba con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para producir el compuesto del título (4,85 g), que se usó sin purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,06 (s, 2H), 5,68 (tr, 1H), 4,62 (d, 2H).

Preparación del Compuesto intermedio 3.2

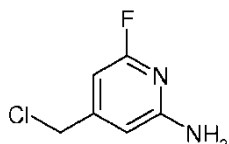
(2-Amino-6-fluoropiridin-4-il)metanol



- 5 Una mezcla de (2,6-difluoropiridin-4-il)metanol (330 mg; 2,27 mmol, compuesto intermedio 3.1) y solución acuosa al 33 % p/p de amoníaco (19,8 ml) se puso en un tubo de microondas. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 6 horas en el tubo sellado con irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para producir el compuesto del título (209 mg, 1,41 mmol).
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,28 (dd, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,28 (tr, 1H), 4,37 (d, 2H).

Preparación del Compuesto intermedio 3.3

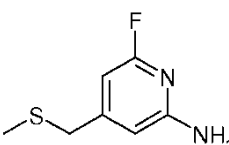
4-(Clorometil)-6-fluoropiridin-2-amina



- 15 A una solución en agitación de (2-amino-6-fluoropiridin-4-il)metanol (194 mg; 1,36 mmol, compuesto intermedio 3.2) en DCM (6,6 ml) y NMP (0,44 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,25 ml; 3,41 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. El lote se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico y solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano / metanol) para producir el producto deseado (161 mg; 0,94 mmol).
- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,45 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,61 (s, 2H).

Preparación del Compuesto intermedio 3.4

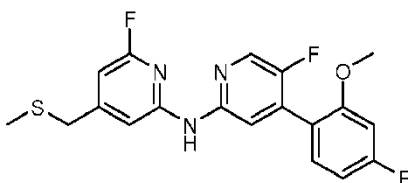
6-Fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina



- 25 Se añadió metanotiolato sódico (99 mg; 1,34 mmol) a una solución en agitación de 4-(clorometil)-6-fluoropiridin-2-amina (110 mg; 0,67 mmol, compuesto intermedio 3.3) en etanol (5,5 ml) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (117 mg).
- 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,29 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

Preparación del Compuesto intermedio 3.5

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina



- 35 Una mezcla de 6-fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (95 mg; 0,54 mmol; Compuesto intermedio 1.5), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina (216 mg; 0,8 mmol; Compuesto intermedio 1,1), aducto de cloro(2-

diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil] [2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) y metil terc-butil éter (44 mg; 0,054 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (26 mg; 0,054 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (570 mg; 2,68 mmol) en tolueno (12,1 ml) y NMP (0,9 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para producir el compuesto del título (174 mg; 0,44 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,02 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (trd, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

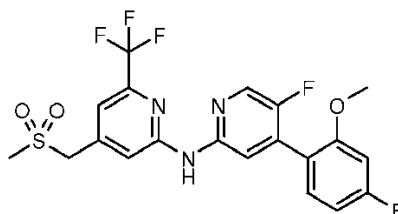
10 Preparación del producto final

El Ejemplo 3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del ejemplo 1 usando permanganato potásico y 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfanil)-metil]-piridin-2-il}piridin-2-amina (Compuesto intermedio 3.5).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

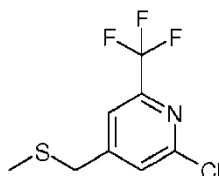
Ejemplo 4

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina



Preparación del Compuesto intermedio 4.1

20 2-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina

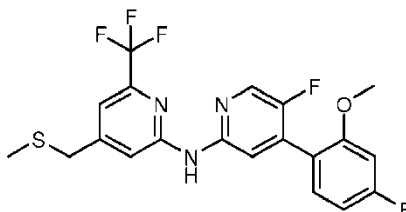


Se añadió metanotiolato sódico (254 mg; 3,6 mmol) a una solución en agitación de 2-cloro-4-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (490 mg; 1,18 mmol; Anichem LLC; n.º CAS 1196154-47-8) en etanol (15 ml) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) produjo el compuesto del título (446 mg; 1,68 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

30 Preparación del Compuesto intermedio 4.2

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina



Una mezcla de 2-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina (440 mg; 1,65 mmol; Compuesto intermedio 4.1), 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina (692 mg; 2,9 mmol; Compuesto intermedio 2.1), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) y metil terc-butil éter (137 mg; 0,17 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (79 mg; 0,17 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (1,76 g; 8,3 mmol) en tolueno (44 ml) y NMP (4,4 ml) se agitó en

35

una atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para producir el compuesto del título (532 mg; 1,19 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (trd, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

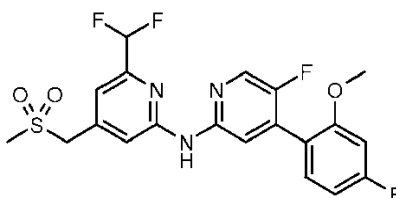
Preparación del producto final

El Ejemplo 4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del ejemplo 1 usando permanganato potásico y 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina (Compuesto intermedio 4.2).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (trd, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

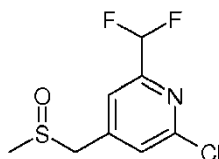
Ejemplo 5

N-{6-(Difluorometil)-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina



Preparación del Compuesto intermedio 5.1

(rac)-2-Cloro-6-(difluorometil)-4-[(metilsulfonil)metil]piridina

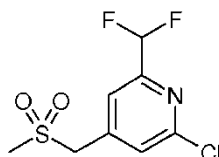


A una solución de 2-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (500 mg, 2,88 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.) y difluorometanosulfonato de cinc (DFMS; Baran y col., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1494) (1702 mg; 5,76 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en DCM (10,0 ml) y agua (4,0 ml) a TA se añadió ácido trifluoroacético (0,22 ml; 2,88 mmol), seguido de la adición lenta de hidroperóxido de *tert*-butilo (solución al 70 % en agua; 1,23 ml; 8,64 mmol) con agitación vigorosa. Después de 24 horas se realizó una segunda adición de DFMS (1702 mg; 5,76 mmol) e hidroperóxido de *tert*-butilo (solución al 70 % en agua; 1,23 ml; 8,64 mmol) y el lote se agitó durante 22 horas a TA. La reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (130 mg; 0,54 mmol).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K): 7,53 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,82 (tr, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 2,60 (s, 3H).

Preparación del Compuesto intermedio 5.2

2-Cloro-6-(difluorometil)-4-[(metilsulfonil)metil]piridina



El Compuesto intermedio 5.2 se preparó por oxidación de (rac)-2-cloro-6-(difluorometil)-4-[(metilsulfonil)metil]piridina con ácido *meta*-cloroperbenzoico en DCM en condiciones convencionales (véase, por ejemplo: Nakamura y col., J. Org. Chem. 1987, 52, 1414). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K): 7,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,63 (tr, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,96 (s, 3H).

Preparación del producto final

5 Una mezcla de 2-cloro-6-(difluorometil)-4-[(metilsulfonyl)metil]piridina (12 mg; 0,047 mmol), 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina (17 mg; 0,070 mmol; véanse el Compuesto intermedio 2.1), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) y metil terc-butil éter (4 mg; 0,005 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (2 mg; 0,005 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (49 mg; 0,235 mmol) en tolueno (1,00 ml) y NMP (0,15 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C durante 90 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (3 mg; 0,010 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 254, Procesador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100			
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm			
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,2 % Vol. de NH ₃ (32 %)			
	B = MeOH			
<i>Gradiente:</i>	0-0,5 min 25 ml/min a 70 ml/min 52 % de B; 0,5-5,5 min 52-72 % de B			
<i>Flujo:</i>	70 ml/min			
<i>Temperatura:</i>	TA			
<i>Solución:</i>	27 mg / 4 ml de DMSO/ MeOH (3:1)			
<i>Inyección:</i>	4 x 1 ml			
<i>Detección:</i>	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm			
	EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z			
	ELSD			
Fraciones	Tiempo de retención en min	Pureza en %	Rendimiento en mg	
Ejemplo 5	4,18-4,84	95	3,1	

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K): 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,51 (tr, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

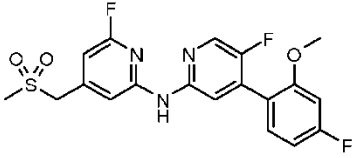
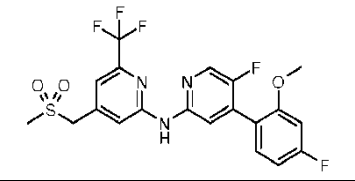
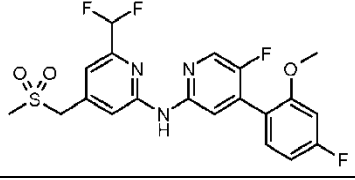
La siguiente Tabla 1 proporciona una visión de conjunto de los compuestos descritos en la sección de ejemplos:

15

Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
2		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
3		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
4		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
5		N-{6-(Difluorometil)-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina

Resultados

Tabla 2: Inhibición para CDK9 y CDK2 de los compuestos de acuerdo con la presente invención

5 Los valores de CI_{50} (concentración inhibitora al 50 % de efecto máximo) se indican en nM, "n.t." significa que los compuestos no se sometieron a ensayo en este ensayo.

①: Número de ejemplo

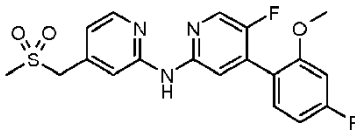
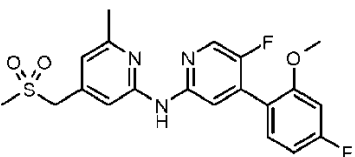
②: Ensayo de quinasa CDK9: CDK9/CycT1 que se describe en el Procedimiento 1a. de Materiales y Procedimientos

10 ③: Ensayo de quinasa CDK2: CDK2/CycE que se describe en el Procedimiento 2a. de Materiales y Procedimientos

④: Ensayo de quinasa CDK9: CDK9/CycT1 con ATP alto que se describe en el Procedimiento 1b. de Materiales y Procedimientos

15 ⑤: Ensayo de quinasa CDK2: CDK2/CycE con ATP alto que se describe en el Procedimiento 2b. de Materiales y Procedimientos

Tabla 2

①	Estructura	②	③	④	⑤
1		2	170	2	2180
2		3	70	2	625

(continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤
3		3	65	2	787
4		4	52	3	169
5		2	7	1	103

Tabla 3: Inhibición de proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10 y A2780 mediante los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en el Procedimiento 3. de Materiales y Procedimientos. Todos los valores de CI_{50} (concentración inhibitora al 50 % de efecto máximo) se indican en nM, "n.t." significa que los compuestos no se sometieron a ensayo en este ensayo.

- ①: Número de ejemplo
- ②: Inhibición de proliferación de células HeLa
- ③: Inhibición de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR
- ④: Inhibición de proliferación de células NCI-H460
- ⑤: Inhibición de proliferación de células DU 145
- ⑥: Inhibición de proliferación de células Caco-2
- ⑦: Inhibición de proliferación de células B16F10
- ⑧: Inhibición de proliferación de células A2780

Tabla 3

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1		84	37	62	56	70	100	28
2		37	59	94	84	37	100	n.t.
3		100						

(continuación)

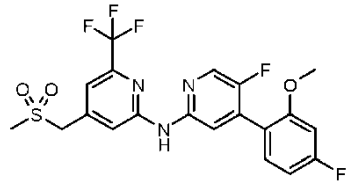
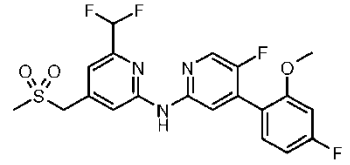
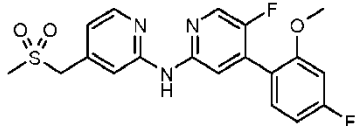
①	Estructura	2	3	④	⑤	⑥	⑦	⑧
4		16						
5		<30						

Tabla 4: Permeación de Caco-2 de los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en el Procedimiento 4. de Materiales y Procedimientos.

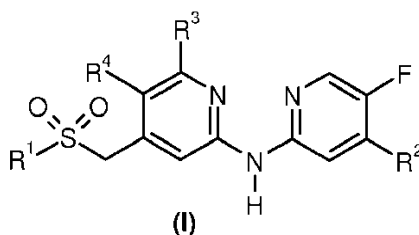
- 5
- ①: Número de ejemplo
 - ②: Concentración del compuesto de ensayo indicada en μM .
 - ③: P_{app} A-B (M_{ari}) indicado en [nm/s]
 - ④: P_{app} B-A (M_{ari}) indicado en [nm/s]
 - ⑤: Relación de flujo

①	Estructura	②	③	④	⑤
1		2	207	101	0,49

10

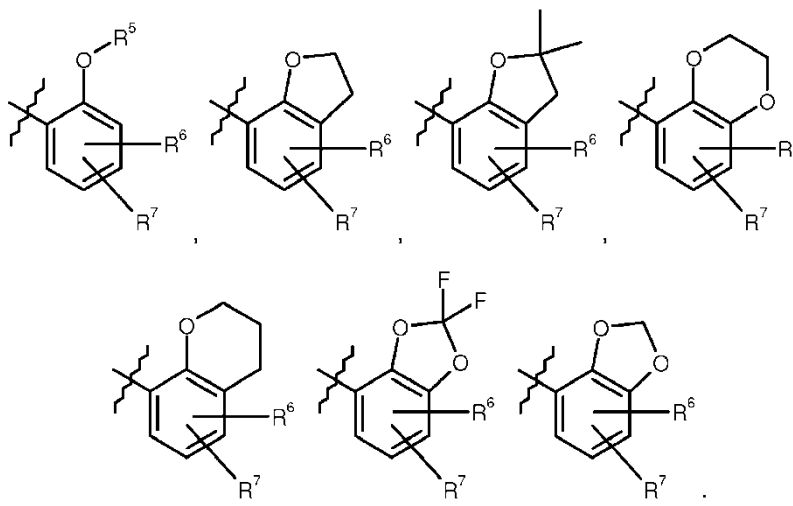
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-
alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,
en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi
10 C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas; -OP(O)(OH)₂,
-C(O)OH, -C(O)NH₂;
R² representa un grupo seleccionado entre



- 15 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de
flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
R⁵ representa un grupo seleccionado entre

- a) un grupo alquilo C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma
idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-,
20 N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-,
alquenil C₂-C₃-, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo
cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres
sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-,
alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-
alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
25 b) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma
idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-,
acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-,
fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquil C₁-C₃-,
30 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma
idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-,
acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-,
fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquil C₁-C₃-,
35 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-,
N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
alcoxi C₁-C₃-;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

f) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

g) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

h) un grupo cicloalquil C_3-C_6 -alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

i) un grupo heterociclil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

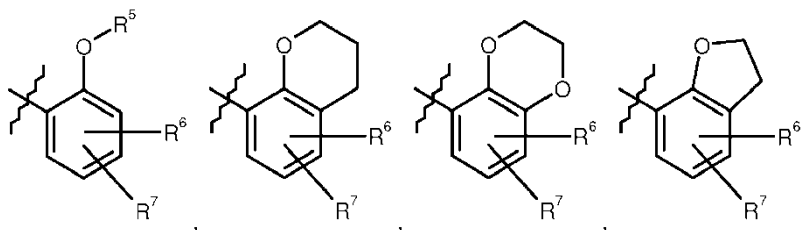
R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

2. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_5 -, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -, $-NH_2$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^5 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en la que dicho grupo cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

b) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

c) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;

d) un grupo cicloalquil C_3-C_6 -alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

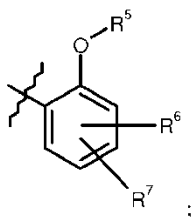
e) un grupo heterociclil-alquil C_1-C_3 -, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

3. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 5 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂;
R² representa

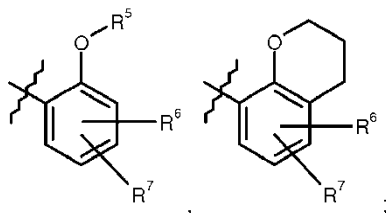


- 10 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₂ o fluoro-alquil C₁-C₂;
R⁴ representa un átomo de hidrógeno,
R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno o halo-alquil C₁-C₃-;
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 20 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,
en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o -OP(O)(OH)₂;
R² representa un grupo seleccionado entre



- 25 R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro;
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

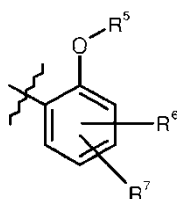
5. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- 30 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₂ o fluoro-alquil C₁-C₂-,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
R² representa un grupo



- 5 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un metilo, un difluorometilo o un grupo trifluorometilo
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃;
 R⁶ representa flúor;
 R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

- 10 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-
 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonyl)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
 • N-{6-(Difluorometil)-4-[(metilsulfonyl)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

- 15 8. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares.

- 20 9. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, carcinomas de próstata, carcinomas de cuello uterino, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

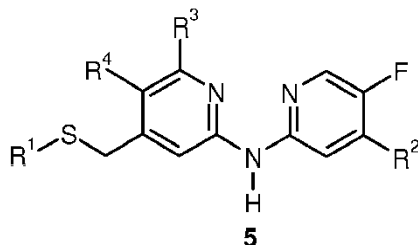
10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con al menos uno o más ingredientes activos adicionales.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

- 25 12. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares.

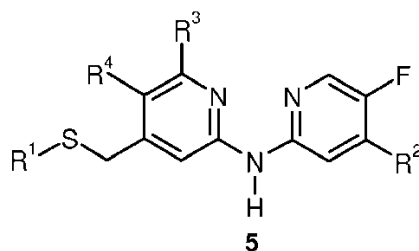
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares.

14. Un compuesto de fórmula general (5)



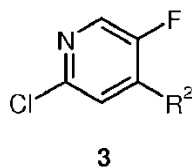
- 30 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

15. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento en el que un compuesto de fórmula (5)

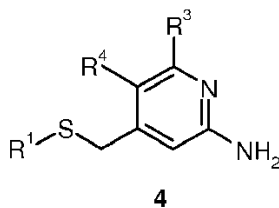


5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), se oxida con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como disolvente, proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y procedimiento en el que el compuesto de fórmula (I) resultante se hace reaccionar opcionalmente, si fuera apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos en los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

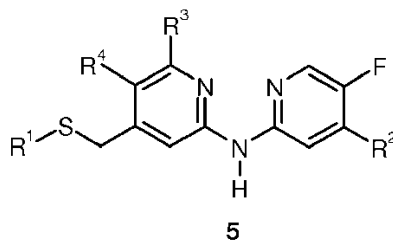
10 16. Un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), procedimiento en el que un compuesto de fórmula (3)



en la que R² es como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), se hace reaccionar con una piridin-2-amina de fórmula (4)



15 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), en presencia de tris(dibencilidenaetona)dipaladio(0) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano), un carbonato alcalino como base, y un éter cíclico como disolvente, para dar un compuesto de fórmula (5)



20 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), por medio de una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio.