



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 616 441**

⑮ Int. Cl.:

C07D 207/44 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2013 PCT/EP2013/071661**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO2014060493**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2013 E 13777070 (7)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2909200**

⑮ Título: **Derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina que contienen un grupo sulfona**

⑩ Prioridad:

18.10.2012 EP 12189129

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2017

⑬ Titular/es:

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

⑭ Inventor/es:

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

⑮ Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 441 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 N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina que contienen un grupo sulfona

La presente invención se refiere a derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina que contienen un grupo sulfona de fórmula general (I) tal como se describe y define en el presente documento y procedimientos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares. La invención se refiere además a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I).

La familia de las proteínas de la quinasa dependiente de ciclina (CDK) consiste en miembros que son reguladores claves del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), que están implicados en la regulación de la transcripción de genes (CDK transcripcionales) y de miembros con otras funciones. Las CDK requieren para activar la asociación con una subunidad reguladora de ciclina. El ciclo celular CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D y CDK6/ciclina D se activan en orden secuencial para conducir una célula a través del ciclo de división celular. Las CDK transcripcionales CDK9/ciclina T y CDK7/ciclina H regulan la actividad de RNA polimerasa II mediante la fosforilación del dominio carboxi-terminal (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de CDK9 y uno de los cuatro miembros de ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b.

Mientras que la CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025) está implicada exclusivamente en la regulación transcripcional, la CDK7 participa además en la regulación del ciclo celular como quinasa activadora de CDK (CAK). La transcripción de genes por ARN polimerasa II se inicia mediante el ensamblaje del complejo de preiniciación en la región promotora y la fosforilación de Ser5 y Ser7 del CTD por CDK7/ciclina H. Para una fracción mayor de genes, la ARN polimerasa II detiene la transcripción de ARNm. Despues de que movió 20-40 nucleótidos a lo largo de la plantilla de ADN. Esta pausa proximal del promotor de la ARN polimerasa II está mediada por factores de elongación negativos y se reconoce como un mecanismo de control principal para regular la expresión de genes inducidos rápidamente en respuesta a una variedad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). El P-TEFb está implicado de forma crucial en la superación de la pausa proximal del promotor de la ARN polimerasa II y la transición a un estado de alargamiento productivo por fosforilación de Ser2 del CTD así como por fosforilación e inactivación de factores de elongación negativos.

La actividad de P-TEFb está regulada por varios mecanismos. Aproximadamente de la mitad de P-TEFb celular existe en un complejo inactivo con 7SK ARN nuclear pequeño (7SK snRNA), la proteína relacionada con 7 (LARP7/PIP7S) y bis-acetamida de hexametileno inducible proteínas 1/2 (HEXIM1/2, He y col., Cell Mol 29, 588, 2008). La mitad restante de P-TEFb existe en un complejo activo que contiene la proteína bromodomio Brd4 (Yang y col., Mol Cell 19, 535, 2005). Brd4 recluta P-TEFb a través de la interacción con las histonas acetiladas a las áreas de cromatina cebadas para la transcripción de genes. A través de la interacción alterna con sus reguladores positivos y negativos, P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: P-TEFb unido a la 7SK snRNA complejo representa un reservorio del que P-TEFb activo puede ser liberado a petición 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).

La actividad desregulada de la actividad quinasa de CDK9 del heterodímero de P - TEFb está asociada con una variedad de configuraciones patológicas humanas tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, cáncer), enfermedades infecciosas inducidas por virus o enfermedades cardiovasculares:

El cáncer se considera un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio de proliferación y muerte celular (apoptosis). Se encuentran altos niveles de proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos y explican la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a la terapia. Se demostró que la inhibición de la actividad de la quinasa P-TEFb reducía la actividad transcripcional de la RNA polimerasa II conduciendo a una disminución de las proteínas anti-apoptóticas de corta vida, especialmente Mcl-1 y XIAP, reinstalando la capacidad de las células tumorales para sufrir apoptosis. Un número de otras proteínas asociadas con el fenotipo del tumor transformado (tales como los transcritos de genes Myc, NF- κ B que responden, quinasas mitóticas) son proteínas de corta duración o están codificadas por transcritos de corta duración que son sensibles a una actividad reducida de ARN polimerasa II mediada Por inhibición de P-TEFb (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Muchos virus dependen de la maquinaria transcripcional de la célula huésped para la transcripción de su propio genoma. En el caso del VIH-1, la ARN polimerasa II se recluta en la región promotora dentro de los LTR virales. La proteína del activador de la transcripción viral (Tat) se une a los transcritos virales nacientes y supera la ARN polimerasa II proximal del promotor pausando por reclutamiento de P-TEFb que a su vez promueve elongación transcripcional. Además, la proteína Tat aumenta la fracción de P-TEFb activo mediante la sustitución de las proteínas inhibidoras de P-TEFb HEXIM1/2 dentro del complejo de snRNA 7SK. Los datos recientes han demostrado que la inhibición de la actividad quinasa de P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación de VIH-1 en concentraciones de inhibidor de quinasa que no son citotóxicas para las células huésped (revisado en Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). De forma similar, se ha informado del reclutamiento de P-TEFb por

proteínas virales para otros virus tales como el virus Epstein-Barr asociado con el cáncer de células B, donde la proteína EBNA2 del antígeno nuclear interactúa con P-TEFb (Bark-Jones y col., *Oncogene*, 25, 1775, 2006), y el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1), en el que el activador transcripcional Tax recluta P-TEFb (Zhou y col., *J Virol.* 80, 4781, 2006).

- 5 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 la insuficiencia cardíaca y la muerte. Se mostró que la hipertrofia cardíaca estaba asociada con un aumento de la actividad transcripcional y la fosforilación de la ARN polimerasa II CTD en las células del músculo cardíaco. Se encontró que P-TEFb se activaba por disociación del complejo inactivado 7RK/snRNA/HEXIM1/2. Estos hallazgos sugieren la 10 inhibición farmacológica de la actividad de la quinasa P-TEFb como una aproximación terapéutica para tratar la hipertrofia cardíaca (revisada 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 quinasa CDK9 del heterodímero P-TEFb (= CDK9 y uno de los cuatro ciclinas, 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 15 del corazón. CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 quinasas estrechamente relacionadas de las cuales el subgrupo de CDK del ciclo celular cumple múltiples funciones en la regulación de la proliferación celular. Por lo tanto, se espera que la cohibición de CDK de ciclo celular (por ejemplo CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D) y de CDK9 afecte a tejidos proliferantes normales tales como mucosa intestinal, 20 órganos linfáticos y hematopoyéticos, y órganos reproductivos. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de la quinasa CDK9, se requieren moléculas con alta selectividad hacia CDK9.

Los inhibidores de CDK en general, así como los inhibidores de CDK9, se describen en varias publicaciones diferentes:

Ambos documentos WO2008129070 y WO2008129071 describen aminopirimidinas 2,4 disustituidas en forma de 25 inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (documento WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (documento WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de IC_{50} de CDK9 (documento WO2008129070) o IC_{50} de CDK5 (documento WO2008129071). Estos compuestos no contienen un átomo de flúor en la posición 5 del núcleo de pirimidina.

El documento WO2008129080 describe aminopirimidinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos 30 muestran un efecto inhibidor sobre la actividad de proteína quinasa de diversas proteínas quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con una preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).

El documento WO2005026129 desvela aminopirimidinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibidor sobre la actividad de proteína quinasa de varias proteínas quinasas, en particular 45 CDK2, CDK4 y CDK9.

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

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

El documento WO2012117059 desvela derivados de piridina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento EP1218360 B1, que corresponde al documento US2004116388A1, US7074789B2 y 40 WO2001025220A1, desvela derivados de triazina como inhibidores de quinasa, pero no desvela inhibidores de CDK9 potentes o selectivos.

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

El documento WO2011026917 desvela carboxamidas a obtenidas a partir de 4-fenilpiridina-2-aminas sustituidas 45 como inhibidores de CDK9.

En el documento WO2012066065 se desvelan fenilheteroarilaminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad hacia CDK9 sobre otras isoformas de CDK, sin embargo la divulgación de datos de inhibición de CDK se limita a CDK 9. No se desvelan sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo de pirimidina. Dentro del grupo unido a C4 del núcleo de pirimidina, pueden considerarse alcoxifenilos como abarcados, pero no 50 hay sugerencia para un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido a C5 del anillo de pirimidina, y una anilina en C2 de la pirimidina, que presenta un grupo sulfonil-metileno sustituido en la posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos presentan típicamente un grupo cicloalquilo sustituido como R^1 pero sin fenilo.

El documento WO2012066070 desvela compuestos de 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo

de biajilo consta obligatoriamente de dos anillos heteroaromáticos.

El documento WO2012101062 desvela compuestos de biheteroarilo sustituidos que presentan un núcleo de 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biajilo consta obligatoriamente de dos anillos heteroaromáticos.

5 El documento WO2012101063 desvela carboxamidas obtenidas a partir de 4-(heteroaril)-piridina-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

El documento WO 2012101064 desvela compuestos de N-acilpirimidina biajilo como inhibidores de CDK9.

El documento WO 2012101065 desvela compuestos de pirimidina biajilo como inhibidores de CDK9. El núcleo de biajilo consta obligatoriamente de dos anillos heteroaromáticos.

10 El documento WO 2012101066 desvela compuestos de pirimidina-biajilo como inhibidores de CDK9. La sustitución R¹ del grupo amino unido al núcleo heteroaromático se limita a grupos no aromáticos, pero no cubre los fenilos sustituidos. Además, el núcleo de biajilo consta obligatoriamente de dos anillos heteroaromáticos.

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

15 El documento WO 2013037894 desvela derivados disustituidos de 5-fluoropiroimidina que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

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

El documento WO2004009562 desvela inhibidores de la triazina quinasa sustituida. Para los compuestos seleccionados CDK1 y CDK4 datos de prueba, pero no CDK9 datos se presentan.

20 El documento WO2004072063 describe pirroles sustituidos con heteroarilo (pirimidina, triazina) como inhibidores de proteínas quinasas tales como ERK2, GSK3, PKA o CDK2.

El documento WO2010009155 desvela derivados de triazina y pirimidina como inhibidores de la histona desacetilasa y/o quinasas dependientes de ciclina (CDK). Para los compuestos seleccionados se describen los datos de la prueba CDK2.

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

30 El documento WO2008025556 describe carbamoil-sulfoximidas que tienen un núcleo de pirimidina, que son útiles como inhibidores de quinasa. No se presentan datos CDK9. No se ejemplifican moléculas que poseen un núcleo de fluoropirimidina.

El documento WO2002066481 describe derivados de pirimidina como inhibidores de quinasa dependientes de ciclina. CDK9 no se menciona y no se presentan datos CDK9.

35 El documento WO2008109943 se refiere a compuestos de fenilaminopirimidina y su uso como inhibidores de quinasa, en particular como inhibidores de quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

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

El documento 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.

40 A pesar del hecho de que se conocen varios inhibidores de CDK, sigue existiendo la necesidad de que se usen inhibidores selectivos de CDK9 para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiperproliferativas, enfermedades virales y/ o enfermedades del corazón que ofrezcan una o más ventajas sobre los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como:

actividad y/o eficacia mejoradas

- 45
- perfil de selectividad de quinasa beneficiosa de acuerdo con la respectiva necesidad terapéutica
 - perfil de efecto secundario mejorado, tales como menos efectos secundarios indeseados, menor intensidad de efectos secundarios o reducción de (cito)toxicidad
 - propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y fluidos corporales
 - propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permiten, por ejemplo, para la reducción de dosis o un

esquema de dosificación más fácil

- fabricación más sencilla de fármacos, por ejemplo, por rutas sintéticas más cortas o una purificación más fácil.

5 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que, comparados con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestran una selectividad incrementada para CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E.

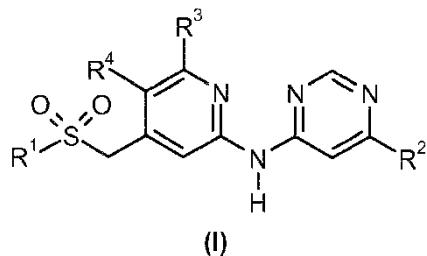
Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que muestren una potencia incrementada para inhibir la actividad de CDK9 (demostrada por un valor IC_{50} menor para CDK9/Ciclina T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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

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

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

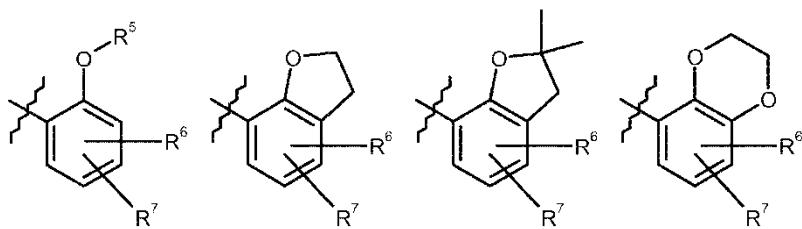
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)

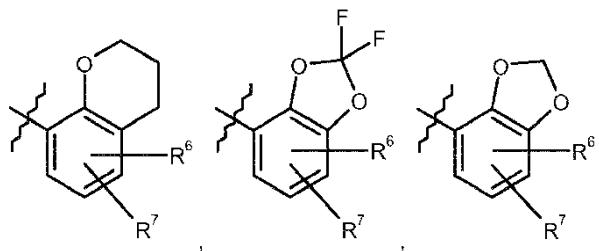


en la que

25 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterociclico-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil-C₁-C₃- o heteroaril-alquil-C₁-C₃-,
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de hidroxi, 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;

30 R² representa un grupo seleccionado entre





R^3 , R^4 representa, independientemente cada uno del otro, 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-,

5 R^5 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alquenil-C₂-C₃-, alquinil-C₂-C₃-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;;

10

15

20

25

30

35

40

45

b) un grupo cicloalquil-C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃;;

c) un grupo heterociclico, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃;;

d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;;

f) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;;

g) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;;

h) un grupo cicloalquil-C₃-C₆-alquil-C₁-C₃-, grupo cicloalquilo-C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;;

i) un grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;;

R^6 , R^7 representan, independientemente cada uno del otro, 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.

- Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de la fórmula citada a continuación en el presente documento que se abarcan por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que se abarcan por la fórmula (I) y se mencionan a continuación en el presente documento como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en el que los compuestos que se abarcan por la fórmula (I) y se mencionan a continuación en el presente documento ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención se refiere por lo tanto a los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden 10 aislarse en una manera conocida a partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.
- 10 Si los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en formas tautómeras, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.
- 15 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterion, o puede 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 20 fisiológicamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.
- 20 Las sales que se prefieren para los propósitos de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también se comprenden sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas por sí mismas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.
- 25 La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido, inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Phann. Sci. 1977, 66, 1-19.
- 30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácido sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, tal como fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinedisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiociánico, por ejemplo.
- 35 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 preferencia, sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenido a partir de amoniaco 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, diciclohexilamina, 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, pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico con agentes, tales como alquilhaluros inferiores, tales como metil-, etil-, propil- y butilcloruros, -bromuros y -yoduros; dialquilsulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, 40 haluros de cadena larga, tales como decil-, lauril-, miristil- y estearylcloruros, -bromuros y -yoduros, aralquilhaluros como bencil- y fenetilbromuros y otros. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion de amonio cuaternario obtenible por ejemplo por cuaternización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes como alquilhaluros inferiores, tales como metil-, etil-, propil- y butilcloruros, -bromuros y -yoduros; dialquilsulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, haluros de cadena larga, tales como decil-, lauril-, miristil- y estearylcloruros, -bromuros y -yoduros, aralquilhaluros como bencil- y fenetilbromuros y otros. Son 45 ejemplos de iones de amonio cuaternario tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra (*n*-butil)amonio, o N-bencil-N,N,N-trimetilamonio.
- 50 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.
- 55 Solvatos es el término usado para los propósitos de la invención para aquellas 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 el agua. Los hidratos se prefieren como solvatos dentro del ámbito de la presente invención.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en el que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usual o predominantemente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{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 y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados y de carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tales como los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos que siguen usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

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

En consecuencia, la presente invención incluye todas las posibles sales, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo, ésteres) de los mismos y formas diastereoisómeras de los compuestos de la presente invención como sal única, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (por ejemplo: ésteres) de los mismos, o forma diastereoisómera, o como mezcla de más de una sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (por ejemplo ésteres) de los mismos, o forma diastereoisómera en cualquier proporción.

Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

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

El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado específicamente, por ejemplo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 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-etylpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etylbutilo, 1-etylbutilo, 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 alquilo que tiene, como regla, 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 o 6 átomos de carbono ("alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ "), por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etylpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etylbutilo, 1-etylbutilo, 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- $\text{C}_1\text{-C}_3$ "), metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

El término "alquenilo- $\text{C}_2\text{-C}_3$ " debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene un doble enlace y que tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alquenilo- $\text{C}_2\text{-C}_3$ "). Dicho grupo alquenilo es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo o isopropenilo.

El término "alquinilo- $\text{C}_2\text{-C}_3$ " debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal que contiene un triple enlace, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquinilo- $\text{C}_2\text{-C}_3$ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_7$ " debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 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 ser en cualquier átomo de carbono de dicho anillo, ya sea saturado o insaturado. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo- $\text{C}_4\text{-C}_6$, un

cicloalquilo-C₅-C₆ o un ciclohexilo.

El término "cicloalquilo-C₃-C₅" debe entenderse como que 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.

5 El término "cicloalquilo-C₃-C₆" debe entenderse como que 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-C₆ es un anillo de hidrocarburo, monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 El término grupo "cicloalquil-C₃-C₆-alquil-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo cicloalquilo-C₃-C₆ 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 enlaza 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-".

15 El término "heterociclico" debe entenderse como que 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, el término "heterociclico" debe entenderse como que significa "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros".

20 La expresión "un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" debe entenderse como que 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. Un heterociclico-C₃-C₉ debe entenderse como que significa un heterociclico que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente 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.

25 Dicho anillo heterocíclico es por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico, tal como un grupo oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranoilo, pinolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o chinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranoilo, 2,3-dihidrofuranoilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo o 4H-1,4-tiazinilo, o, puede ser benzo fusionado.

30 Particularmente un heterociclico-C₃-C₇ debe entenderse como que significa un heterociclico que contiene al menos 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. En consecuencia 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.

35 Particularmente un heterociclico-C₃-C₆ debe entenderse como que significa un heterociclico que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente un heteroátomo como átomos en el anillo. En consecuencia 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.

40 Particularmente, el término "heterociclico" debe entenderse como que es un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados (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 anteriormente mencionados (un "anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo heterocíclico es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que debe entenderse como que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contiene heteroátomos anteriormente mencionados, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contiene heteroátomos anteriormente mencionados.

45 50 El término grupo "heterocicil-alquil-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un heterociclico, preferentemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros ring, 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 enlaza el grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "heterocicil-alquil-C₁-C₃-" es un "heterocicil-alquil-C₁-C₂-", preferentemente es un grupo heterocicil-metil-.

55 El término "alcoxi-C₁-C₆-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, por

ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi, o un isómero del mismo. Particularmente, el grupo "alcoxi-C₁-C₆-" es un "alcoxi-C₁-C₄-", un "alcoxi-C₁-C₃", un metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Se prefiere además un grupo "alcoxi-C₁-C₂", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

5 El término "fluoroalcoxi-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi-C₁-C₃-, monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza por, de manera idéntica o diferente, por uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi-C₁-C₃- es, por ejemplo un grupo 1,1-difluorometoxi-, un 1,1,1-trifluorometoxi-, un 2-fluoroetoxi-, un 3-fluoropropoxi-, un 2,2,2-trifluoroetoxi-, un 3,3,3-trifluoropropoxi- particularmente un "fluoroalcoxi-C₁-C₂".

10 El término "alquilamino-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente. alquilamino-(C₁-C₃)- por ejemplo significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, alquilamino-(C₁-C₆)- con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilamino-" comprende por ejemplo metilamino-, etilamino-, *n*-propilamino-, isopropilamino-, *terc*-butilamino-, *n*-pentilamino- o *n*-hexilamino-.

15 El término "dialquilamino-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo, lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que son independientes cada uno del otro. Dialquilamino-(C₁-C₃)- por ejemplo representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo que tiene cada uno de ellos 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 La expresión "amina cíclica" debe entenderse como que 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 en el anillo de los que al menos un átomo en el anillo es un átomo de nitrógeno. Son aminas cíclicas especialmente adecuadas azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que podría opcionalmente sustituirse con uno o dos grupos metilo.

25 El término "halo-alquil-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que el término "alquilo-C₁-C₃" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir un átomo de halógeno que es independiente el uno del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. El grupo halo-alquil-C₁-C₃- preferido es un grupo fluoro-alquil-C₁-C₃-, tal como por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃, preferentemente es -CF₃.

30 El término "fenil-alquil-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo-C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que enlaza el grupo fenil-alquil-C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el grupo "fenil-alquil-C₁-C₃-" es un fenil-alquil-C₁-C₂-, preferentemente es un bencil-.

35 El término "heteroarilo" debe entenderse como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros"), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos en el anillo (un "heteroarilo de 10 miembros"), y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser idénticos o diferentes, siendo dicho heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzo condensado. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, 45 indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzo derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc., y benzo derivados de los mismos; o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, phenazinilo, phenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepinilo, etc. Particularmente, el heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

50 El término "heteroarilo de 5 miembros" se entiende como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente que tiene 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser idénticos o diferentes, 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 El término "heteroarilo de 6 miembros" se entiende como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente que tiene 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser idénticos o diferentes, siendo dicho heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

El término "heteroaril-alquil-C₁-C₃-" debe entenderse como que significa preferentemente un heteroarilo, un grupo heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo-C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que enlaza el grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el grupo "heteroaril-alquil-C₁-C₃-" es un

5 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 piridinilmetil- o un piridiniletil- o un pirimidiniletil- o un pirimidinilpropil-.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplazan en una reacción química como especie estable que lleva consigo los electrones de unión.

10 Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfoniloxy, p-toluenosulfoniloxy, trifluorometanosulfoniloxy, nonafluorobutanosulfoniloxy, (4-bromo-benceno)sulfoniloxy, (4-nitro-benceno)sulfoniloxy, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxy, (4-isopropilbenceno)sulfoniloxy, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfoniloxy, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxy, (4-terc-butil-benceno)sulfoniloxy, bencenosulfoniloxy y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxy.

15 El término "C₁-C₁₀", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo-C₁-C₁₀" debe entenderse como que 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. Se debe entender además que dicho término "C₁-C₁₀" se debe 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, C₅-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

20 De forma análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo-C₁-C₆", "alcoxi-C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse 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, C₅-C₇, C₅-C₈, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₅-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

25 De forma análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₁-C₃", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo-C₁-C₃", "alcoxi-C₁-C₃" o "fluoroalcoxi-C₁-C₃" debe entenderse como que 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. Debe entenderse además que dicho término "C₁-C₃" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

30 Además, como se usa en la presente memoria, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "ciloalquilo-C₃-C₆", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse 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, el término "C₃-C₇", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "ciloalquilo-C₃-C₇", debe entenderse como que 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. Debe entenderse además que dicho término "C₃-C₇" debe interpretarse 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.

40 Un símbolo



45 en un enlace indica 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 como 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.

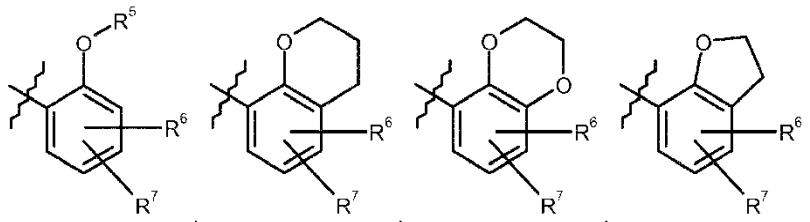
50 Cuando se usa en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, se entiende también un compuesto individual, sal, isómero, hidrato, solvato o similares.

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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de

hidroxi, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

30 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;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

10 a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

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

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

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

e) un grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

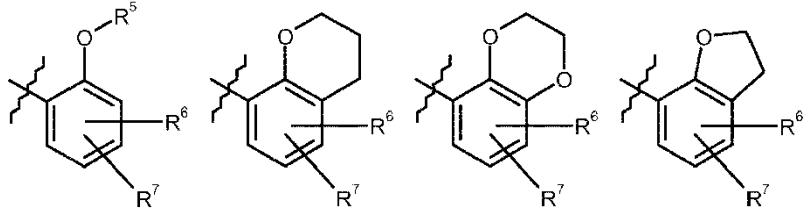
R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

30 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 seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxi, 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



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

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

10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

15 a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

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

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

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

35 e) un grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

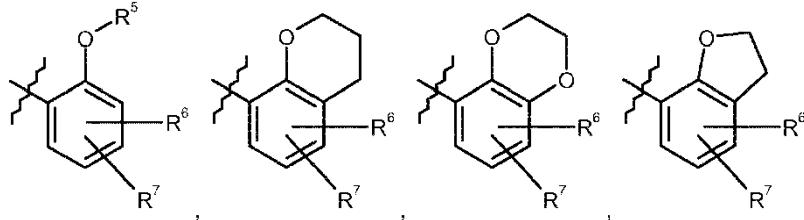
40 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

45 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

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

55 R² representa un grupo seleccionado entre



60 R³, R⁴ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor;

65 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

70 a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

75 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-

alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

5

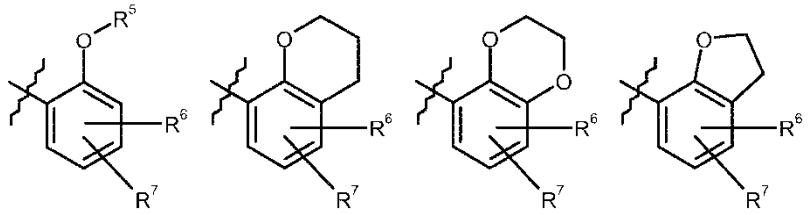
R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

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

10 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆, cicloalquil-C₃-C₅, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₂-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂;

R² representa un grupo seleccionado entre



15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

20 a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

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

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

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

e) un grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

40 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, 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;

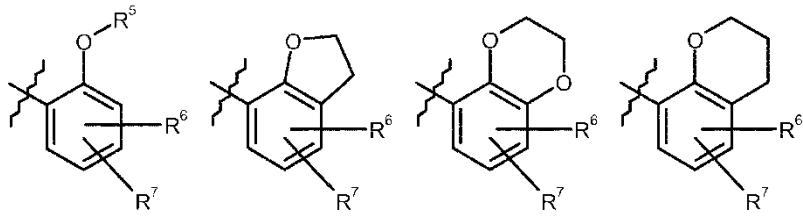
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₄-, cicloalquilo-C₃-C₆ o fenil-alquil-C₁-C₂-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi o C₁-C₃-alcoxi,

R² representa un grupo seleccionado entre



5 R³, R⁴ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor,

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

10 a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, alkenil-C₂-C₃-, alquinil-C₂-C₃-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterociclic-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterociclic-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃;

15 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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 c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

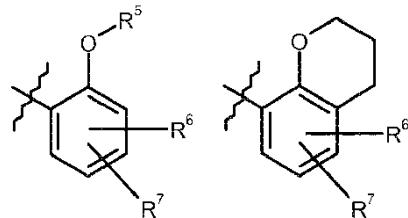
25 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor o alcoxi-C₁-C₃-,

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

R² representa un grupo seleccionado entre



35 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquilo-C₁-C₃ o fluoro-alquil-C₁-C₂;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, halo-alquil-C₁-C₃;

b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres

sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-;

5 c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-;

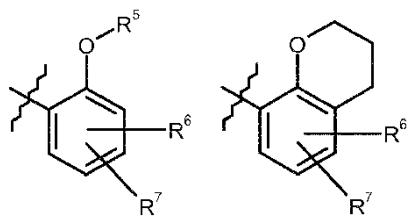
R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

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

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

R² representa un grupo seleccionado entre



15 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

a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, halo-alquil-C₁-C₃-;

20 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, C₁-C₃-fluoroalcoxi-, alcoxi-C₁-C₃-;

c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-;

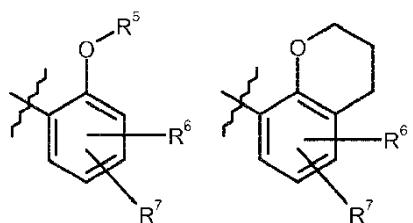
25 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₆-;

R² representa un grupo seleccionado entre



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

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

10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo-alquil-C₁-C₃;

15 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃, halo-alquil-C₁-C₃, fluoroalcoxi-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃;

c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃, halo-alquil-C₁-C₃, fluoroalcoxi-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃;

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

e) un grupo heterociclico-alquil-C₁-C₃, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃, halo-alquil-C₁-C₃, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

20 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

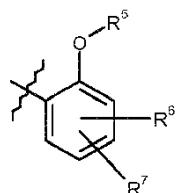
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₆,

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

R² representa el grupo



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

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo alquilo-C₁-C₃;

30 R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

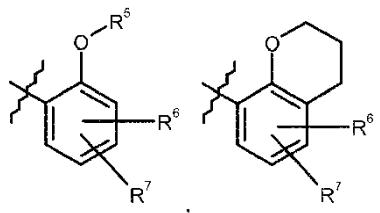
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

35 R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₆,

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

R² representa un grupo seleccionado entre



5 R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo alquilo-C₁-C₃;

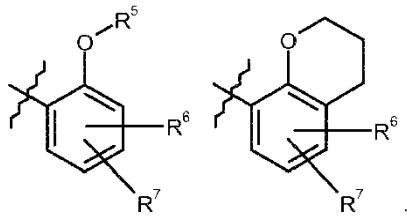
R^6 , R^7 representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos

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

10 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₆-;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



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

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre

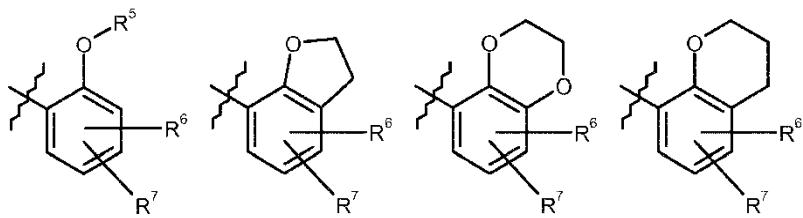
- a) un grupo alquilo-C₁-C₃;
- b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-;

20 R^6 , R^7 representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

25 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₃-, cicloalquil-C₃-C₅- o fenil-alquil-C₁-C₂-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi o metoxi,

R^2 representa un grupo seleccionado entre



30 R^3 representa un átomo de hidrógeno o de flúor,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo-C₁-C₃,

b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi-C₁-C₃-,

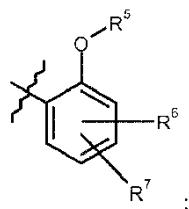
c) un grupo piridil-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi-C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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



R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, a metilo o un grupo trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

10 R⁵ representa un grupo alquilo-C₁-C₃;

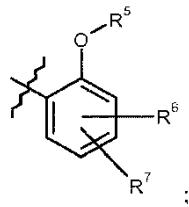
R⁶ representa flúor;

R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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



R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

20 R⁵ representa un grupo alquilo-C₁-C₃;

R⁶ representa hidrógeno, *para*-flúor, o *para*-cloro, de modo que *para* se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula;

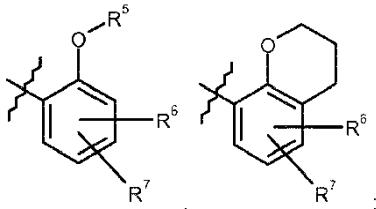
R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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

R² representa un grupo seleccionado entre



30

R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre metilo y bencilo;
 R^6 , R^7 representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2il-, ciclopropilo, *terc*-butil-, ciclohexilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxi, metoxi-; alcoxi-C₁-C₆-;
 R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R^4 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

15 R^1 representa un grupo metilo;
 R^2 representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
20 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

25 R^1 representa un grupo metilo;
 R^2 representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o trifluorometilo;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

30 R^1 representa un grupo metilo;
 R^2 representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterociclo-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil-C₁-C₃- o heteroaril-alquil-C₁-C₃-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, 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;

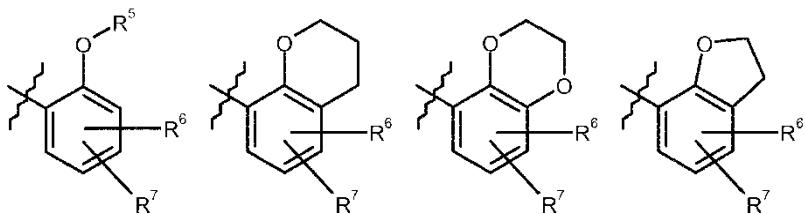
40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^1 representa un alquil-C₁-C₃-, un cicloalquil-C₃-C₅-, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquil-C₁-C₂- o un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₂-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, ciano, halógeno, halo-alquil-C₁-C₂-, alcoxi-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^1 representa un grupo fenilo o un heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, ciano, halógeno, halo-alquil-C₁-C₂-, alcoxi-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

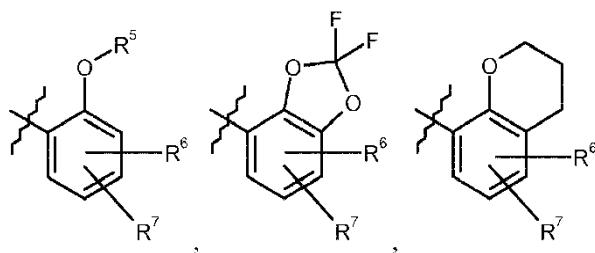
En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

- 5 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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₂-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.
- 10 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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o metoxi.
- 15 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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o metoxi.
- 20 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 el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi o C₁-C₆-alcoxi.
- 25 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-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxi o C₁-C₃-alcoxi.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₆, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₃-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂.
- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₆, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxi, alcoxi-C₁-C₆-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂.
- 35 En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₆, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de hidroxi o -OP(O)(OH)₂;
- En otra realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo-C₁-C₃.
- 40 En una realización particularmente preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo metilo.

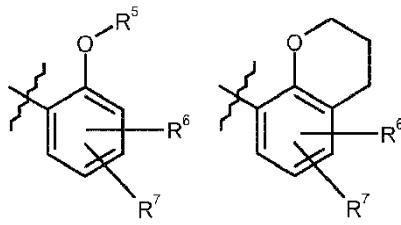
En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



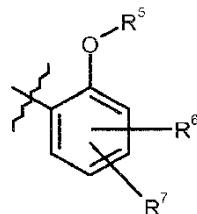
- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



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



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



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-.

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

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, átomo de bromo, ciano, 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-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-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 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.

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

- 25 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-C₂ o fluoro-alquil-C₁-C₂-.

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

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

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

- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa a metilo o un grupo trifluorometilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo trifluorometilo.
- 5 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre a hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro.
- 10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor o de cloro.
- 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.
- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan independientemente cada uno del otro un grupo seleccionado entre a hidrógeno o 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, un átomo de cloro, alquilo-C₁-C₃ o halo-alquil-C₁-C₃- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 25 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-C₂ o fluoro-alquil-C₁-C₂- 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, un átomo de cloro, alquilo-C₁-C₂ o fluoro-alquil-C₁-C₂- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 30 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, a metilo 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 de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 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, 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-.
- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre a hidrógeno, un átomo de flúor o un de cloro.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa a un átomo de flúor o de cloro.
- 45 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 preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización preferida 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 R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, $-NH_2$, 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 -, C_3-C_7 -heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil- C_3-C_7 -, C_3-C_7 -heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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 -. 5
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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 -, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil- C_3-C_7 -, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos 10 o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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 -. 15
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_3 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, 20 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 -, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil- C_3-C_7 -, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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 -, 25 fluoroalcoxi- 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 alquil- C_1-C_6 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de átomo de halógeno, alquil- C_1-C_3 -, cicloalquil- C_3-C_6 -, C_3-C_6 -heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil- C_3-C_6 -, C_3-C_6 -heterocicil-, fenil- o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno. 30
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_3 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, halo-alquil- C_1-C_3 -. 35
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_3 , que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, ciano, halo-alquil- C_1-C_3 -. 40
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquil- C_1-C_3 , que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de un átomo de halógeno. 45
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquil- C_1-C_3 , que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de un átomo de cloro o de flúor. 50
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquil- C_1-C_3 , que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de un átomo de flúor. 55
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo alquilo- C_1-C_3 . En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo seleccionado entre metilo, (2H_3)metilo. En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo metilo. En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo cicloalquil- C_5-C_6 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, $-NH_2$, 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 -. 55

- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo cicloalquil-C₅-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de flúor, cloro, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃-.
- 10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de flúor, cloro, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃-.
- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo cicloalquil-C₃-C₆-alquil-C₁-C₃-, grupo cicloalquilo-C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-.
- 20 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo ciclohexil-CH₂- o ciclopentil-CH₂-, grupo ciclohexilo o ciclopentilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-.
- 25 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heterocicil-alquil-C₁-C₃-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera 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 R^5 representa un grupo heterocicil-CH₂-, grupo heterociclico que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-.
- 30 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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-, alquinil-C₂-C₃-.
- 35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NN₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₂-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, alcoxi-C₁-C₂-.
- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-.
- 50 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₂-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, alcoxi-C₁-C₂-.
- 55 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -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-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-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃, alcoxi-C₁-C₃.

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

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo fenil-alquil-C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, 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 -, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, 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 -.
20

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

- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, 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 heteroaril-alquil- C_1-C_3 -, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera 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 -.

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

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa un grupo heteroaril-alkil- C_1-C_{20} grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera

- idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, C₁-C₃-alcoxi.

alquil-C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-.

- 50 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo piridinil, alquilo C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno o alcoxi-C₁-C₃-.

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

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

5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo piridil-CH₂-, grupo piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, alquil-C₁-C₂-, halo-alquil-C₁-C₂-, fluoroalcoxi-C₁-C₂-, alcoxi-C₁-C₂-.

10 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, 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 R⁶ y R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor o alcoxi-C₁-C₃-.

15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, 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 R⁶ y R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor.

20 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa hidrógeno, para-flúor, o para-cloro, con lo que para se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula, y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa para-flúor, con lo que para se refiere al punto de unión de R² al resto de la molécula, y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

25 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-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 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-.

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

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

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

40 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-.

45 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 preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

50 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ está en posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

5 Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I), anterior.

Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) que se desvelan en la sección Ejemplo de este texto, posterior.

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

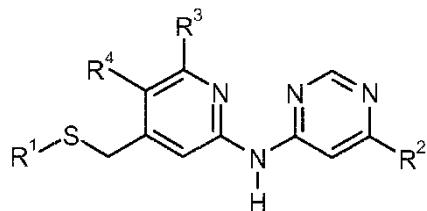
10 En particular, los sujetos preferidos de la presente invención son los compuestos:

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

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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

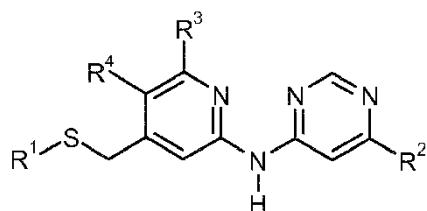


5

20

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

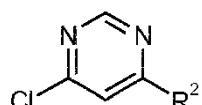
La invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (5)



5

25 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 la fórmula alquil-C₁-C₂-C(=O)-alquilo-C₁-C₂ como un disolvente, que proporciona, por lo tanto un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, y procedimiento en el que el compuesto resultante de fórmula (I) se hace reaccionar opcionalmente, si fuese apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

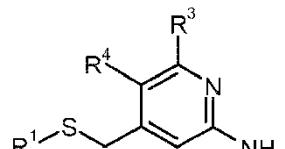
30 La invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), procedimiento en el que un compuesto de fórmula (3)



3

,

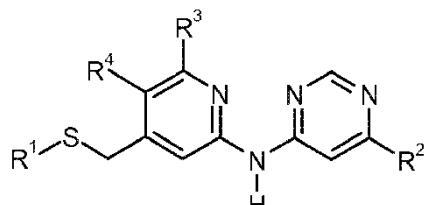
en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una piridin-2-amina de fórmula (4)



4

,

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



5

- 10 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 de C-N catalizado con paladio.

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un valioso espectro farmacológico y farmacocinético de acción que no se pudo predecir.

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

- 15 Dentro del ámbito de la presente invención, el término "tratamiento" incluye profilaxis.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por su acción como inhibidores de CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables se usan como inhibidores para CDK9.

- 20 Además, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una potencia particularmente alta (demostrada por un valor de Cl₅₀ bajo en el ensayo de CDK9/CycT1) para inhibir la actividad de CDK9.

En el contexto de la presente invención, el valor de Cl₅₀ con respecto a CDK9 puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección del procedimiento a continuación. Preferentemente se determina de acuerdo con el Procedimiento 1a ("ensayo de quinasa CDK9/CycT1") descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

- 25 Sorprendentemente, resultó que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben selectivamente CDK9 en comparación con otras proteínas quinasas dependientes de ciclina, preferentemente en comparación con CDK2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables se utilizan preferentemente como inhibidores selectivos para CDK9.

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

En el contexto de la presente invención, el valor de Cl₅₀ con respecto a CDK2 puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección del procedimiento a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2, ("ensayo de la cinasa CDK2/CycE") descrito en la sección de Materiales y Procedimiento.

Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP, lo que se demuestra por su bajo valor IC_{50} en el ensayo de quinasa de ATP alta de CDK9/CycT1. Por lo tanto, estos compuestos tienen una menor probabilidad de competir

5 fuera de la bolsa de unión a ATP de la quinasa CDK9/CycT1 debido a la alta concentración intracelular de ATP (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 período de tiempo más largo en comparación con los inhibidores de quinasa competitiva ATP clásicos. Esto 10 aumenta la eficacia de las células antitumorales en las concentraciones séricas decrecientes mediadas por la distancia farmacocinético del inhibidor después de la dosificación de un paciente o un animal.

En el contexto de la presente invención, el valor de IC_{50} con respecto a CDK9 a altas concentraciones de ATP puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección del procedimiento a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b ("ensayo de cinasa de ATP elevado de CDK9/CycT1") como se describe en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

15 Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares 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 en líneas celulares 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 Procedimiento a continuación.

20 Además, los compuestos preferidos de la presente invención según la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una permeabilidad aparente aumentada de Caco-2 (P_{app} AB) a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por 25 propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una relación de eflujo disminuida (relación de eflujo = P_{app} BA/ P_{app} AB) desde el compartimiento basal a apical a través de monocapas de células Caco-2, En comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco-2 desde el compartimiento basal a apical (P_{app} AB) o la relación de eflujo (definida como la relación (P_{app} BA)/(P_{app} AB) se determinan preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 4 ("ensayo de permeación Caco-2") descrito en la sección de 30 Materiales y Procedimiento a continuación.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, preferentemente de trastornos relacionados o mediados por la actividad de CDK9, en particular de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente de trastornos hiperproliferativos.

35 Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o expresión de CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. En consecuencia, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos relacionados o mediados por la actividad de CDK9 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente. En ciertas realizaciones, los 40 trastornos relacionados con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares, más preferentemente trastornos hiperproliferativos, particularmente cáncer.

45 El término "tratamiento" o "tratamiento" como se indica a lo largo de este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

50 El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir de un trastorno proliferativo celular o un trastorno asociado con muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente o que de otro modo podrían beneficiarse de la administración de un compuesto de la invención, tales como animales humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que sufren o son propensos a sufrir de un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe en la presente memoria. 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.

55 La expresión "trastornos relacionados o mediados por CDK9" debe incluir enfermedades asociadas o que implican actividad de CDK9, por ejemplo la hiperactividad de CDK9, y las condiciones que acompañan a estas enfermedades. Ejemplos de trastornos relacionados con o mediados por CDK9 incluyen trastornos que resultan de una actividad incrementada de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9 tales como ARNAR de LARP7, HEXIM1/2 o 7sk o trastornos resultantes de una actividad incrementada de CDK9 debido a la activación de CDK9/Ciclina/ARN polimerasa II por proteínas virales tales como VIH-TAT o HTLV-TAX o trastornos

- resultantes de una actividad incrementada de CDK9 debido a la activación de vías de señalización mitogénicas. El término hiperactividad de CDK9 se refiere al aumento de la actividad enzimática de CDK9 en comparación con las células normales no enfermas, o se refiere al aumento de la actividad de CDK9 que conduce a la proliferación celular no deseada o a una muerte celular programada reducida o insuficiente (apoptosis) o a mutaciones Lo que conduce a la 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 (apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno.
- Los trastornos hiperproliferativos en el contexto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queleoides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos del esqueleto, trastornos proliferativos angiogénicos o de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos de colon, enfermedad renal poliquística, hiperplasia benigna de próstata (HPB) y tumores sólidos, como cáncer de mama, vías respiratorias, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.
- 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 mamario canino o felino.
- Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón de células pequeñas y no de células pequeñas, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma.
- Ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, el glioma del tronco cerebral y el glioma hipofallopático, el astrocitoma cerebeloso y cerebral, el glioblastoma, el meduloblastoma, el ependimoma, así como el tumor neuroectodental y pineal.
- Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres de glándula anal, de colon, colorrectal, esofágico, de vesícula biliar, gástrica, pancreática, rectal, de intestino delgado y de glándula salival. Adenocarcinomas de glándula anal, tumores de mastocitos.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral, y cánceres papilares renales hereditarios y esporádicos.
- Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.
- 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 de mastocitos.
- Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer de laringe, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Melanoma oral.
- Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.
- Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomiosarcoma. Histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomirosarcoma.
- 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.
- Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir, la formación anormal de matrices extracelulares, que pueden tratarse con los compuestos y procedimientos de la presente invención, incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, restenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, incluyendo enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías.
- Otras condiciones en seres humanos u otros mamíferos que pueden ser tratadas administrando un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión isquémica de vena retiniana, retinopatía de prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis, y trastornos bulbosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide ampolloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.
- Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir y tratar enfermedades de las vías respiratorias y del pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal así como enfermedades de la vejiga y el conducto biliar.
- Los trastornos mencionados anteriormente han sido bien caracterizados en seres humanos, pero también existen

con una etiología similar en otros animales, incluyendo mamíferos, y pueden tratarse administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

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 por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluidas las enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae y/o adenovirus. En una realización preferida adicional de este procedimiento, los retrovirus se seleccionan de lentivirus o oncoretrovirus, en la que el lentivirus se selecciona del grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIV, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, Preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en el que el oncoretrovirus se selecciona del grupo de: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una realización preferida adicional de este procedimiento, el hepadnavirus se selecciona de HBV, GSHV o WHV, preferentemente HBV, el herpesvirus se selecciona del grupo que comprende: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV8, preferentemente HCMV y El flaviviridae se selecciona de HCV, del nilo occidental o de la fiebre amarilla.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) son también útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardiaca, cardiopatía congénita del adulto, aneurisma, angina

estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aorta aneurisma, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arteriosclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación auricular, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardiaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, miocardiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de

Eisenmenger, embolismo de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, cardiopatías congénitas, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de las válvulas cardíacas, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma, subdural, enfermedad Hippel Lindau, hiperemia, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad cardiaca isquémica, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT prolongado, prolapso de la válvula mitral, enfermedad de moyamoya, hipertensión pulmonar,

25 hipertensión, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, enfermedad de Raynaud, reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de ganglio linfático mucocutáneo, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, miocarditis, pericarditis, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de fallot, tromboangiitis obliterante, trombosis, tromboembolismo, atresia tricuspídea,

30 venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasospasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras de pierna, Trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White. Se prefieren hipertrofia cardiaca, cardiopatías congénitas adultas, aneurismas, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y

35 arteriosclerosis.

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

Otro objeto 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.

40 Un objeto preferido 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 pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas cervicales, incluyendo carcinomas cervicouterinos humanos multi-resistentes, carcinomas colorrectales, melanomas. Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

Un objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de próstata, carcinomas de próstata humanos, carcinomas cervicales, incluyendo carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas ováricos.

Otro objeto del presente 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.

55 Un objeto preferido de la presente descripción es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos dependientes de hormonas, carcinomas cervicales, incluyendo carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas ováricos.

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 ingredientes 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 ingrediente activo junto con al menos otro ingrediente activo con o sin ingredientes adicionales, vehículo, diluyentes y/o disolventes.

5 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 inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

10 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 otro ingrediente, vehículo, diluyente y/o disolvente.

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

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el agente farmacéutico solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en los que la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Esta combinación farmacéutica incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica 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, puede administrarse al paciente un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico en una 20 única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separadas.

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en tiempos escalonados separadamente (por ejemplo, secuencialmente).

25 En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación fija o separada con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de quinasa, fármacos diana, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no limitativa de ejemplos de agentes 30 secundarios que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención:

- Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apaziquona, brostáolina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;
- Los anti-metabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, 6-mercaptopurina ribosida, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, cannofur, citarabina, citarabina ocfosfato, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitidina, citosina arabinósido, hidroxiurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- Los agentes de terapia hormonal incluyen, sin limitación, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxiesteroido deshidrogenasa 1, 17-alfa hidroxilasa/17,20 lisasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrante, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, 40 antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex y antiprogesteronas y combinaciones de los mismos;
- Las sustancias antitumorales obtenidas a partir de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas entre inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilonina B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- Los agentes inhibidores de la topoisomerasa citotóxica incluyen, pero no se limitan a, aclarubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimicicina, etopósido, exatecan, gimatecán, lurtotecan, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, tafluposido, y combinaciones de los mismos;
- Los 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 mejoradores de la inmunidad tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleukina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazine, dacizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonennin, tecleukin, thymalasin, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab y Provenge; vacuna 55

de melanoma Merial;

- Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido para dirigirlas a tener actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune y ubenimex;
- Los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, afibbercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, squalamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukraina y vitaxina;
- 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, recentina, axitinib, afibbercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab; Palladia
- Inhibidores de EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- Inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- Inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/rapamicina y everolimus;
- Inhibidores de c-Met;
- Inhibidores de PI3K e AKT;
- Inhibidores de CDK tales como roscovitina y flavopiridol;
- Inhibidores de los controles de ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, Hesperadin), inhibidores de cinasa de punto de control e inhibidores de KSP;
- Inhibidores HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat, y LBH589;
- Inhibidores de HSP90 y HSP70;
- Inhibidores de proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- Inhibidores de serina/treonina quinasa que incluyen inhibidores MEK (tales como, por ejemplo, RDEA 119) e inhibidores Raf tales como sorafenib;
- Inhibidores de farnesil transferasa tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- Inhibidores de la tirosina cinasa incluyendo, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, afibbercept, 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 del receptor de la vitamina D;
- Inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sodio, y gossipol;
- Clúster de diferenciación 20 antagonistas del receptor tales como, por ejemplo, rituximab;
- Inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- Agonistas del receptor 1 del ligando que inducen la apoptosis de necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- Antagonistas del receptor 5 - hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprodo, clorhidrato de palonosetrón, graniestrón, Zindol y AB - 1001;
- Inhibidores de integrina que incluyen inhibidores de la integrina alfa 5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- Antagonistas de los receptores de andrógenos que incluyen, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-ayuda, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clonanadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- Inhibidores de la aromatasa tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, amino-glutetimida y fonnestano;
- Inhibidores de metaloproteinasas de matriz;
- Otros agentes anticancerígenos que incluyen, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentan, bexaroteno, bortezomib, bosantan, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, I-asparaginasa, procarbazina, dacarbazine, hidroxicarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroten, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.

Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse en el tratamiento del cáncer junto con terapia de radiación y/o intervención quirúrgica.

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

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que el observado con quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,

- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos,
 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,
 (6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,
 5 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o
 (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos antagonistas.
- 10 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrones analíticos de referencia, y similares, que son bien conocidos en la técnica.
- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este propósito, pueden administrarse de una manera adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como un implante o estent.
- 20 Para estas rutas de administración, es posible administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de aplicación adecuadas.
- 25 Son adecuadas para la administración oral las formas de administración que funcionan como se ha descrito en la técnica anterior y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápida y/o en forma modificada, que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, tabletas (recubiertas o no revestidas, por ejemplo tabletas provistas de recubrimientos entéricos o revestimientos cuya disolución se retrasa o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidades bucal o pépticas/obtusas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 30 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intraluminal) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 35 Ejemplos adecuados para las otras rutas de administración son formas farmacéuticas para inhalación (inter alia, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones/aerosoles nasales; Pastillas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos o las orejas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadoras), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como emplastos, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos para pulverizar, implantes o estents.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida per se mezclando con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), ligantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes que enmascaran los sabores y/o los olores.
- 45 La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente junto con uno o más adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados anteriormente.
- 50 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos o animales, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 % al 99,5 % (más preferentemente del 0,5 % al 90 %) de principio activo en combinación con uno o más adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
- 55 Con independencia de la ruta 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 por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- Los niveles de dosificación reales y el tiempo de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para alcanzar la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular sin ser tóxica para el paciente.

Materiales y Procedimientos:

Los datos porcentuales en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso a menos que se indique lo contrario; partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, las relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en función del volumen.

- 5 Los ejemplos se probaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se prueban más de una vez, los datos se presentan como valores medios o como valores medianos, en los que
- 10 • el valor medio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces probadas, y
- el valor de la mediana 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 mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la prueba de uno o más lotes sintéticos.

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

1a. Ensayo de quinasa CDK9/CycT1:

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

La CDK9 y CycT1 humana marcado con His, recombinante, de longitud completa, expresa en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron de Invitrogen (n.º CAS PV4131). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó biotina péptido biotinilada-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C terminal en forma amida) que se puede comprar por ejemplo de la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo se pipetaron 50 nl de una disolución concentrada de 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos negros de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 (Sigma) al 0,01 % (v/v) y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. Despues, se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó en función de la actividad del lote enzimático y se eligió apropiada para que el ensayo fuera lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioensays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Phanningen [n.º 558389] y 1,2 nM de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

40 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del Euchelate al streptavidine-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones preparada separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas de 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un software interno.

1b. Ensayo quinasa CDK9/CycT1 de ATP elevado

55 La actividad inhibidora de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención a una concentración elevada de ATP después de la preincubación de la enzima y de los compuestos de ensayo se cuantificó empleando el ensayo TR-FRET de CDK9/CycT1 como se describe en los párrafos siguientes

La CDK9 y CycT1 humana marcada con His, recombinante, de longitud completa, expresada en células de insecto y purificada por cromatografía de afinidad con Ni-NTA, se adquirieron de Invitrogen (nº de cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de quinasa, se usó biotina péptido biotinilada-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C terminal en forma amida) que se puede comprar por ejemplo, de la empresa JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo se pipetaron 50 nl de una disolución concentrada de 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos negros de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditioreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet - P40 (Sigma) al 0,01 % (v/v) y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. Después, se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 3,3 mM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl, 2 mM) y sustrato (1,67 µM => concentración final En el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó en función de la actividad del lote enzimático y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas 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 (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioensays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Phanningen [n.º 558389] y 1,2 nM de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto nº AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del Euchelate al streptavidine-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector HTRF, p. Un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm ya 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución preparada separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas de 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1: 3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un software interno.

2a. Ensayo quinasa CDK2/CycE:

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

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humano, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad de Glutathion-Sepharose, se adquirieron de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó biotina biotinilada biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma amida) que se puede comprar p. Forman la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo se pipetaron 50 nl de una disolución concentrada de 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos negros de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso Se añadieron Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditioreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 (Sigma) al 0,01 % (v/v) y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. A continuación, se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) y sustrato (1,25 µM => concentración final En el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó en función de la actividad del lote enzimático y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioensays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [n.º 558389] y 1,2 nM de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto nº AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del Euchelate al streptavidine-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, p. Un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a

665 nm ya 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM,

5 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución preparada separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas de 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un software interno.

2b. Ensayo quinasa CDK2/CycE de ATP elevado

10 La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de la presente invención a 2 mM de trifosfato de adenosina (ATP) se cuantificó empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET (TR-FRET = Tiempo Resuelto Transferencia de Energía de Fluorescencia) como se describe en lo siguiente párrafos.

15 Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humano, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad de Glutathion-Sepharose, fueron adquiridas a ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de quinasa, se utilizó biotina biotinilada biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma amida) que se puede comprar p. Forman la empresa JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

20 Para el ensayo se pipetaron 50 nl de una solución concentrada de 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microvaloración de 384 pocillos negros de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania)), se añadieron 2 μ l de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 0,1 mM, 0,01 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de quinasa. Después, se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución ATP (3,33 mM => concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l, 2 mM) y sustrato (1,25 μ M => concentración final en el volumen de ensayo de 5 μ l es 0,75 μ M) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó en función de la actividad del lote enzimático y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 15 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 μ M de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioensays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [n.º 558389] y 1,2 nM de anticuerpo IgG anti-ratón marcado con EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto nº AD0077, como alternativa, un anticuerpo IgG anti-ratón marcado con criptato de Terbium de Cisbio Bioensays puede usarse]) en una (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

25 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia del Euchelate al streptavidine-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, p. Un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm ya 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes de ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución preparada separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas de 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores de IC_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros utilizando un Software interno.

3. Ensayo de proliferación:

30 Las células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor cervical humano, ATCC CCL-2, NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas, ATCC HTB-177, A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC 93112519, células de carcinoma de la próstata humanas independientes, ATCC HTB-81, HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH Berlín, Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37, B16F10, ATCC CRL-6475) a una densidad de 5.000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa), 2500 células/pocillo (A2780), 1500 células/pocillo Caco-2) o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa multitítulo de 96 pocillos en 200 μ l de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta cristal (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó por medio de cultivo fresco (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,001-10 μ M, la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue el 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de prueba. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con violeta de cristal: se fijaron las células

añadiendo 20 μ l/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta de cristal al 0,1 % (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 añadiendo 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante la normalización de los valores medidos hasta los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0 μ m) (= 100 %). Los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron mediante un ajuste de 4 parámetros.

10 Se sembraron células de leucemia mieloide aguda MOLM-13 humanas no adherentes (DSMZ ACC 554) a una densidad de 5000 células/pocillo en una placa multítítulo de 96 pocillos en 100 μ l de medio de crecimiento suplementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el Ensayo de Viabilidad Celular Luminescente de Cell Titre-Glo (Promega), mientras que se añadieron 50 μ l de medio que contenía el compuesto de ensayo a los pocillos de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo de 0,001-10 μ M y controles de DMSO, la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5 %). La viabilidad celular se evaluó después de 72 horas de exposición con el Cell Titre-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega). Se determinaron los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) mediante un ajuste de 4 parámetros en los datos de medición que se normalizaron a las células tratadas con vehículo (DMSO) (= 100 %) y lecturas de medición tomadas inmediatamente antes de la exposición del compuesto (= 0 %).

4. Ensayo de permeación Caco-2:

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de 4,5 x 104 células por pocillo en placas de inserto de 24 pocillos, tamaño de poro de 0,4 μ m y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, GlutaMAX al 1 % (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina (GIBCO) y 1 % de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humificada. El medio fue cambiado cada 2-3 días. Antes de ejecutar el ensayo de permeación, el medio de cultivo se sustituyó por un tampón de transporte de hepato-carbonato libre de FCS (pH 7,2). Para la evaluación de la integridad monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de ensayo se predisolvió en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral en una concentración final de 2 μ M en tampón de transporte. Antes y después de 2 h de incubación a 37 °C, se tomaron muestras de ambos compartimentos. El análisis del contenido del compuesto se realizó después de la precipitación con metanol mediante análisis de CL/EM/EM. La permeabilidad (P_{app}) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A → B) y basolateral a apical (B → A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

$$P_{app} = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)$$

Cuando Vr es el volumen de medio en la cámara receptora, Po es el área de pico medida o altura del fármaco de ensayo en la cámara donadora en t = 0, S el área superficial de la monocapa, P2 es el área de pico medida del fármaco prueba en la cámara acceptor después de 2 h de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación de eflujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la P_{app} B-A por la P_{app} A-B. Además se calculó la recuperación del compuesto. Se usaron los siguientes compuestos de referencia para la clasificación de la clase de permeabilidad: Antipirina, Pirazosina, Verapamilo, Fluvastatina, Cimetidina, Ranitidina, Atenolol, Sulfasalazina.

5. Ensayo de andrihase carbónica

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

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

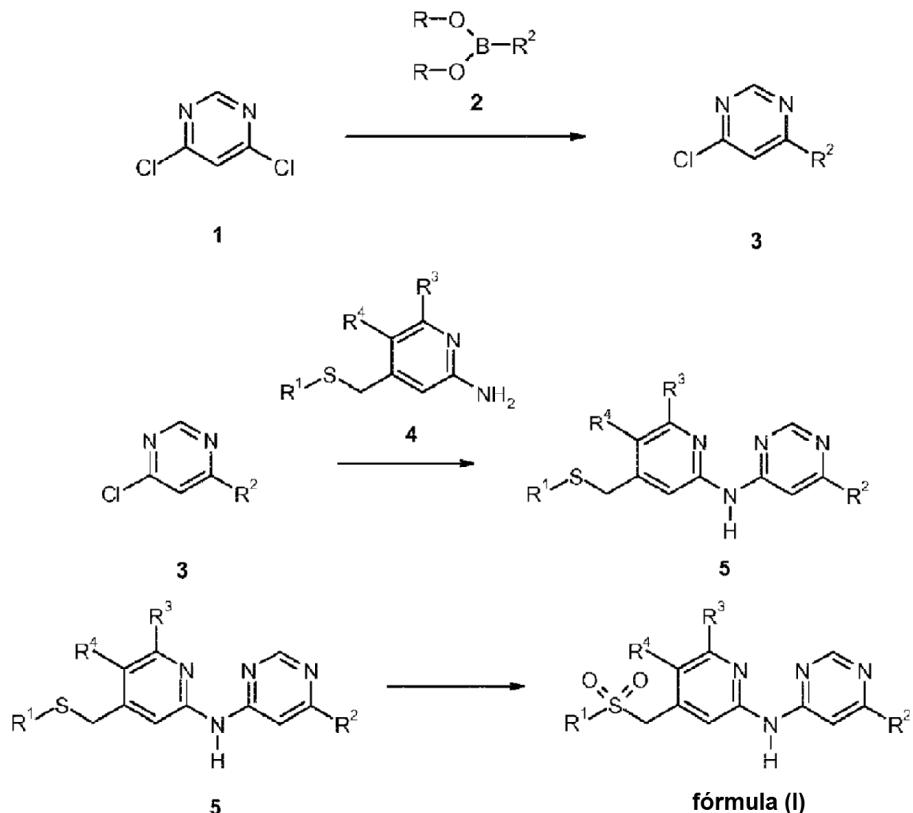
188 μ l de tampón de ensayo (10 mmol/l de Tris/HCl, pH 7,4, 80 mmol/l de NaCl), con o sin 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica-1 [= anhidrasa carbónica humana 1 (Sigma, n.º C4396)] para determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica-1 o 3 unidades/pocillo de la anhidrasa carbónica-2 [= anhidrasa carbónica humana 2 (Sigma, n.º C6165)] para medir la inhibición de la anhidrasa carbónica-2, se pipetaron en los pocillos de la placa de microtitulación. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 10 μ l de la solución de sustrato (1 mmol/l de acetato de 4-nitrofenilo (Fluka n.º 4602), disuelto en acetonitrilo anhídrico (concentración final del sustrato: 50 μ mol/l) 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 normalizar los valores medidos a la absorción de las reacciones en

los pocillos sin enzima (= 100 % de inhibición) y a la absorción de las reacciones en los pocillos con enzima no inhibida (= 0 % de inhibición). Los valores de IC_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros utilizando el propio software de la empresa.

Ejemplos preparativos

5 Síntesis de los compuestos

Las síntesis de los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de acuerdo con la presente invención se llevan a cabo preferentemente de acuerdo con la secuencia sintética general, mostrada en el esquema 1.



Esquema 1

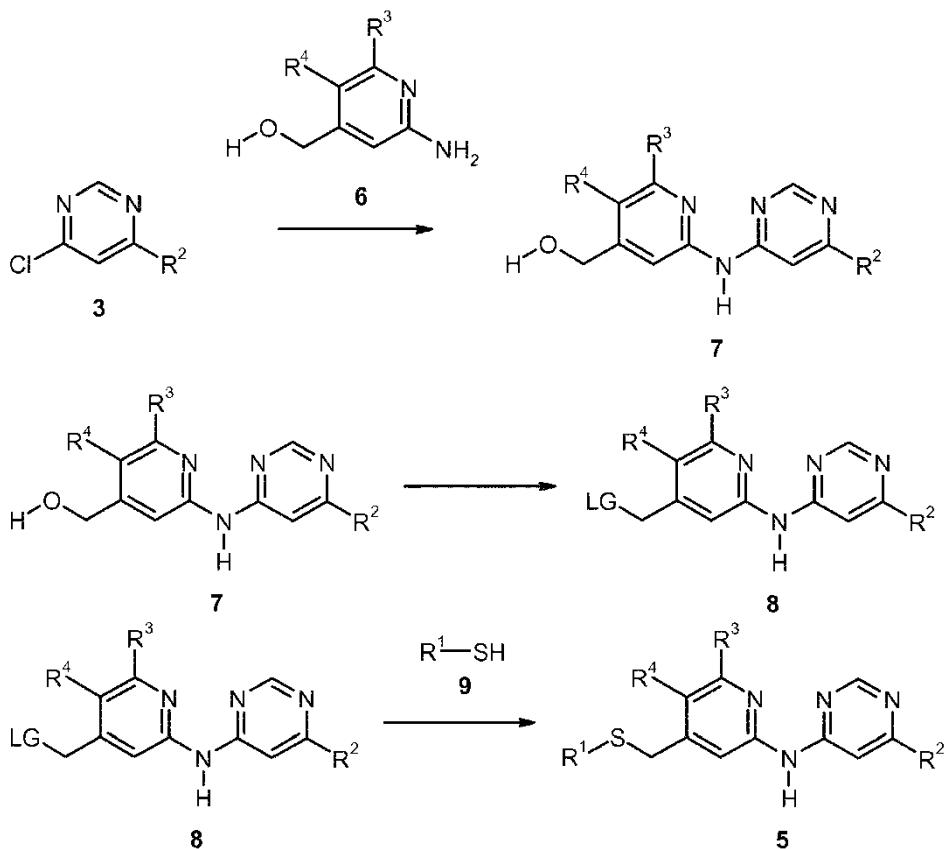
- 10 En la primera etapa, se hace reaccionar 4,6-dicloropirimidina (n.º CAS: 1193-21-1; **1**) con un derivado de ácido borónico $R^2\text{-B(OR)}_2$ de fórmula (**2**), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (**I**), para dar un compuesto de fórmula (**3**). El derivado de ácido borónico (**2**) puede ser un ácido borónico ($R = -\text{H}$) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo ($R = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), preferentemente un éster obtenido a partir del pinacol en el que el intermedio del ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($\text{R-R} = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2$).
- 15 La reacción de acoplamiento se cataliza por catálisis con paladio, por ejemplo por catálisis con $\text{Pd} (0)$ como *tetraakis*(trifenilfosfina)paladio (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, o por catálisis con $\text{Pd} (II)$ 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.
- 20 La reacción se lleva a cabo preferentemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en presencia de una base como carbonato potásico, bicarbonato sódico o fosfato. (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en ese documento).
- 25 La reacción se realiza a temperaturas que varían de temperatura ambiente (es decir aprox. 20 °C) al punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción se completó 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

puede realizarse por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas con paladio (para una revisión sobre las reacciones de acoplamiento cruzado C-N, véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^a ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

5 Se prefiere el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) bis (difenilfosfano). Como base se usa un carbonato alcalino, preferentemente carbonato de cesio, y se usa como disolvente un éter cíclico, preferentemente dioxano. Las reacciones se ejecutan preferentemente en argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. Las piridina-2-aminas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o pueden prepararse por procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo a partir de la correspondiente 4-hidroximetilpiridin-2-amina mediante la conversión del grupo hidroxi contenido en el mismo en un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguido de por desplazamiento nucleófilo con un tiol de la fórmula general (9). Si es necesario, el grupo amino presente en dicha 4-hidroximetilpiridina-2-amina puede protegerse por un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para los grupos amino presentes en los análogos y los procedimientos para su introducción y retirada son bien conocidos por el experto en la materia, véase p. T.W. Greene and P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, Wiley (1999).

10 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 sulfona correspondiente de fórmula (I) con una sal alcalina del ácido permanganónico en una cetona alifática de la fórmula alquil-C₁-C₂-C(=O)-alquilo-C₁-C₂ como un disolvente. Se prefiere el uso descrito en el presente documento de permanganato potásico en acetona. Las reacciones se ejecutan preferentemente a 40-70 °C.

15 Un enfoque de síntesis alternativa a los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de acuerdo con la presente invención se describe en el esquema 2.



Esquema 2

25 En la primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (3), en la que R² es como se definió para el compuesto de fórmula general (I), 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 puede llevarse a cabo por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas con 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", 2^a edición: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-

9H-xanteno-4,5-diil) bis (difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se ejecutan preferentemente en argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

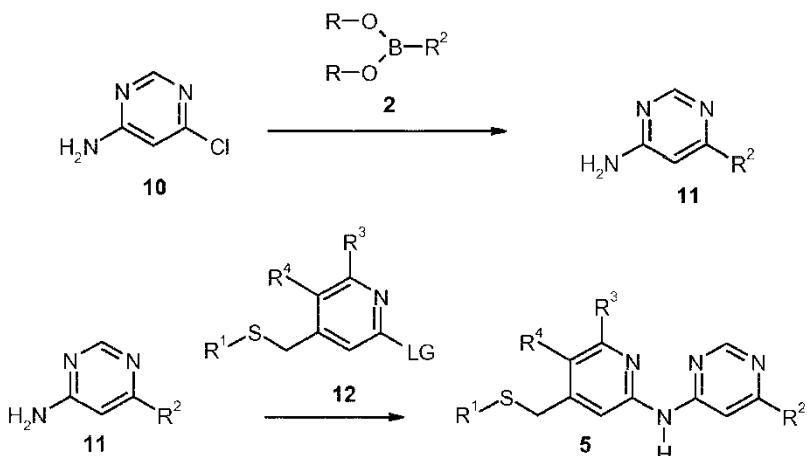
Las piridin-2-aminas de fórmula (6) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por la persona experta en la materia, por ejemplo por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos o ésteres de los mismos.

En la segunda etapa, se convierte un compuesto de fórmula (7), en la que R², R³ y R⁴ son como se definieron para el compuesto de fórmula general (I), en un compuesto de fórmula (8), en la que R², 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 o bromo. Se prefiere el uso descrito en el presente documento de cloruro de tionilo en NMP o DMF y DCM para la formación de las correspondientes clorometilpiridinas (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de las respectivas bromometilpiridinas (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, se convierte un compuesto de fórmula (8) en un tioéter de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con tioles adecuados de fórmula (9), en la que R¹ es como se definió para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas, obteniéndose los correspondientes tioéteres de fórmula (5) (véase por ejemplo Sammond y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15, 3519). Los tioles de fórmula (9) son conocidos por el experto en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

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 a los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se describe en el esquema 3.



Esquema 3

En la primera etapa, se hace reaccionar 6-cloropirimidin-4-amina (n.º CAS: 5305-59-9; **10**) con un derivado de ácido borónico R²-B(OR)₂ de fórmula (2), en el que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (11). El derivado de ácido borónico (2) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo (R = -CH(CH₃)₂), preferentemente un éster obtenido a partir del pinacol en el que el intermedio del ácido borónico intermedio forma un 2-ari-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

La reacción de acoplamiento se cataliza mediante catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd (0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃] o por catalizadores de Pd (II) como diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio.

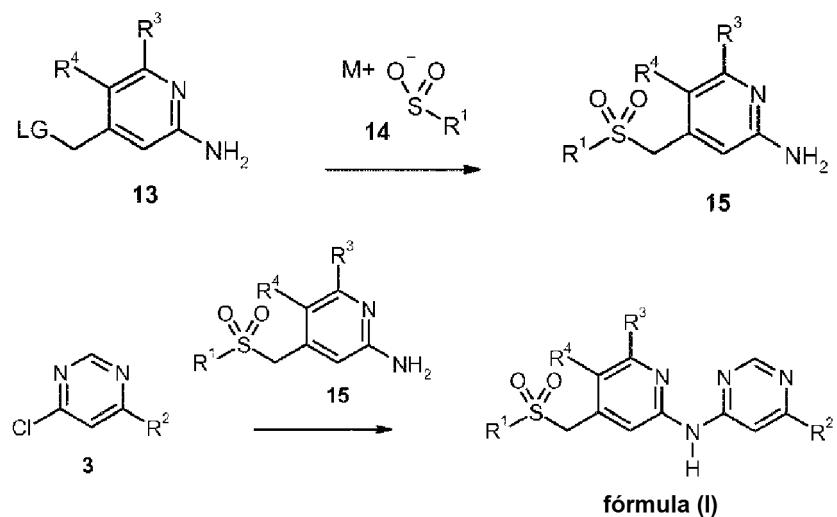
La reacción se lleva a cabo preferentemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en presencia de una base como carbonato potásico, bicarbonato sódico o fosfato potásico (revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en ese documento).

La reacción se realiza a temperaturas que varían de temperatura ambiente (es decir aprox. 20 °C) al punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción puede realizarse a temperaturas anteriores al 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, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (11) con un derivado de piridina adecuado de fórmula (12), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definieron para el compuesto de fórmula general (I), y en el que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, para dar un compuesto de fórmula (5). Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo mediante una 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", 2^a edición: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)-terc-butiléter, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y NMP. Las reacciones se realizan preferentemente en 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 a la sulfona correspondiente de fórmula (I) por oxidación como se describe en el esquema 1.

Los derivados de piridina de la fórmula (12) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, por conversión de un grupo halometilo en el tioéter persistente en el compuesto de fórmula (12) usando un tiol de la fórmula (9), en la que R¹ es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I), de una manera similar a la descrita (4) y para la conversión de los intermedios de fórmula (8) en tioéteres de fórmula (5) en el esquema 2. Dichos precursores de halometilpiridina son conocidos por el experto en la materia, pueden prepararse por ejemplo a partir de las hidroximetilpiridinas correspondientes de manera análoga a la conversión de compuestos de fórmula (7) en compuestos de fórmula (8) descritos anteriormente y están disponibles en el mercado en ciertos casos.



Esquema 4

En el Esquema 4 se muestra otro enfoque alternativo a los compuestos de fórmula general (I). En una primera etapa, las sulfonas de fórmula (15) pueden sintetizarse partiendo de derivados de aminopiridina de la fórmula (13), en la que R³ y R⁴ son como se define para el compuesto de fórmula general (I), y en el que LG representa un grupo saliente como se define en el presente documento, preferentemente cloro o bromo, que se hacen reaccionar con sales de sulfonato de la fórmula (14), en la que R¹ es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) y en la que M⁺ representa un catión de un metal alcalino, tal como sodio, potasio o cesio (véase, por ejemplo, a) Lewis y col., *Tetrahedron* 2011, 67, 7517; B) Lucking y col., documento WO 2012/143399; C) Lucking y col., documento WO 2013/37896), para dar sulfonas de la fórmula (15).

En una segunda etapa, se someten compuestos de la fórmula (3), en la que R² es como se definió para el compuesto de fórmula general (I), a una reacción de acoplamiento con dichas sulfonas de fórmula (15), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I). Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo mediante una 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", 2^a edición: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso de aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-terc-butiléter descrito en el presente documento, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y NMP. Las reacciones se ejecutan preferentemente en argón durante 2-24 horas a 100-130 °C en un horno microondas o en un baño de aceite.

Los derivados de aminopiridina de fórmula (13) se conocen por la persona experta en la materia y están disponibles en el mercado en ciertos casos. Para la síntesis de compuestos de la fórmula (3), véase el Esquema 1.

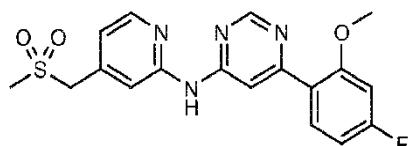
Preparación de compuestos:

Abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen a continuación, son:

- 5 a (amplio); CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (dclorometano); DIPEA (diisopropiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); ES (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido metacloroperibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectroscopía de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); p (pentet); Pd(dppf)Cl₂ (complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II) con dclorometano); iPrOH (iso-propanol); c (cuarteto); TA (temperatura ambiente); s (singlete); sat. ac. (saturado acuoso); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (triplete).
- 10 Los nombres IUPAC de los ejemplos se generan usando el programa 'ACD/Name batch version 12,01' de ACD LABS.

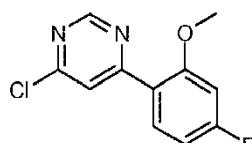
15 **Ejemplo 1:**

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



Preparación del intermedio 1.1:

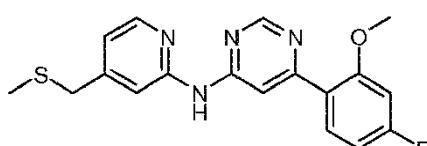
4-Cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina



- 20 En una atmósfera de argón, una mezcla de 4,6-dcloropirimidina (5,00 g; 33,56 mmol), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (6,27 g; 36,92 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II) (2,74 g; 3,36 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución 2 M de carbonato potásico (50 ml) y 1,2-dimetoxietano (101 ml) se agitó durante 150 minutos a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo al 5 % a hexano/acetato de etilo al 40 %) para dar el producto deseado (6,35 g; 26,61 mmol).
- 25 30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 9,00 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

Preparación del intermedio 1.2:

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



- 35 Un lote con 4-cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (201 mg; 0,84 mmol), 4-[(methylsulfanil)metil]piridin-2-amina (622 mg; 4,03 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfano) (11 mg; 0,02 mmol) y carbonato de cesio (411 mg; 1,26 mmol) en dioxano (3,0 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6 mg; 0,006 mmol) en argón y el lote se agitó durante 5 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 cromatografía (DCM/EtOH 9:1) para dar el producto deseado (190 mg; 0,53 mmol).
- 40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,96 (m,

1H), 6,77 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Preparación del producto final:

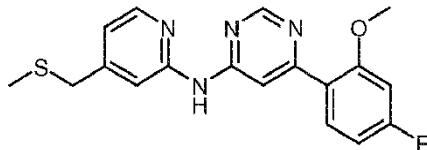
Se añadió permanganato potásico (67 mg; 0,43 mmol) a una solución en agitación de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina (61 mg; 0,17 mmol) en acetona (2,0 ml) a TA. La mezcla se agitó a

5 40 °C durante una hora. Después de un periodo de refrigeración, el lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto deseado (14 mg; 0,04 mmol).

1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,33 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

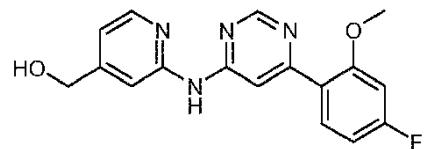
Procedimiento alternativo para la preparación de intermedio 1.2:

10 **6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina**



Preparación del intermedio 1.3:

(2-{{6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il}amino}piridin-4-il)metanol



15 Un lote con 4-cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (383 mg; 1,61 mmol), (2-aminopiridin-4-il)metanol (199 mg; 1,61 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), (9,9-dimiel-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (418 mg; 0,72 mmol) y carbonato de cesio (785 mg; 2,41 mmol) en dioxano (8,0 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)ditacaladio (0) (147 mg; 0,16 mmol) en argón y el lote se agitó durante 5 horas a 100 °C.

20 Despues de un periodo 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 93:7) para dar el producto deseado (97 mg; 0,30 mmol).

1H RMN (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,14 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,36 (tr, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,89 (s, 3H).

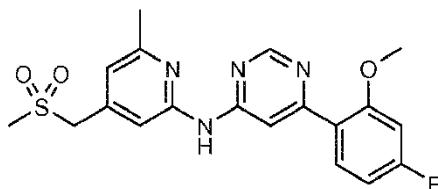
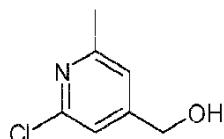
Preparación del producto final (Preparación alternativa del intermedio 1.2):

25 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (80 mg; 0,66 mmol) a una solución en agitación de (2-{{6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il}amino}piridin-4-il)metanol (87 mg; 0,27 mmol) en DCM (1,5 ml) y NMP (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 17 horas a TA. El lote se diluyó con acetato de etilo, se basificó débilmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. Las fases acuosas se extrajeron con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar N-

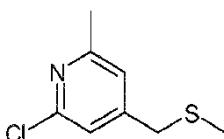
30 [4-(clorometil)piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina en bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

El residuo se recogió en EtOH (2,0 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió metanotiolato sódico (22 mg; 0,32 mmol) a la solución en agitación a 0 °C. La mezcla se agitó durante 28 horas a TA antes de diluirse con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro

35 Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (Hexano/acetato de etilo 3:2) para dar el producto deseado (49 mg; 0,14 mmol). 1H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

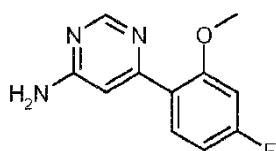
Ejemplo 2:**6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina****Preparación del intermedio 2.1:**5 **(2-Cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol**

A una solución en agitación de ácido 2-cloro-6-metilpiridina-4-carboxílico (10,00 g; 55,4 mmol; Maybridge) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en THF (221,5 ml; 221,5 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante una noche. Después, se añadió cautelosamente MeOH (22 ml) a la mezcla en agitación mientras que se enfriaba con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto puro (7,24 g; 45,9 mmol).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,72 (d, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (tr, 1H).

15 **Preparación del intermedio 2.2:****2-Cloro-6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridina**

A una solución en agitación de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol (7,20 g; 45,7 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (8,3 ml; 114,2 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a 10 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró para dar el producto en bruto 2-cloro-4-(clorometil)-6-metilpiridina (17,08 g).

Se disolvió 2-cloro-4-(clorometil)-6-metilpiridina en bruto (8,04 g) en acetona (250 ml) y se añadió gota a gota una solución acuosa de metanotiolato sódico (21 %, 18,3 ml, 54,8 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en agitación. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas antes de añadirse una solución acuosa adicional de metanotiolato sódico (21 %, 15,3 ml, 45,7 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Finalmente, se añadió una solución acuosa adicional de metanotiolato sódico (21 %, 15,3 ml, 45,7 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y la mezcla se agitó a TA durante 6 horas. El lote se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano/acetato de etilo al 20 %) para dar el producto deseado (7,05 g; 37,6 mmol).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,12 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

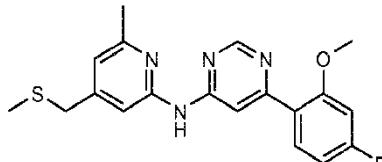
Preparación del intermedio 2.3:**6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina**

En una atmósfera de argón, una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (500 mg; 3,86 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (722 mg; 4,25 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-

5 bis(difenilfosfino)ferroceno]dcloropaladio (II) (315 mg; 0,39 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución 2 M de carbonato potásico (5,8 ml) y 1,2-dimetoxietano (11,6 ml) se agitó durante 150 minutos a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a acetato de etilo) para dar el producto deseado (636 mg; 2,90 mmol). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,96 (m, 1H) 6,83 (m, 1H), 6,78 (a, 2H), 3,84 (s, 3H).

Preparación del intermedio 2.4:

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



10 Una mezcla de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (1752 mg; 7,99 mmol), 2-cloro-6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (1000 mg; 5,33 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-terc-butileter (441 mg; 0,53 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (254 mg; 0,53 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (5655 mg; 17,77 mmol) en tolueno (111 ml) y NMP (15 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C en recipiente cerrado durante 4 horas. Después de un periodo 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 en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano/acetato de etilo al 50 %) para dar el producto puro (1600 mg; 4,32 mmol).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,79 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

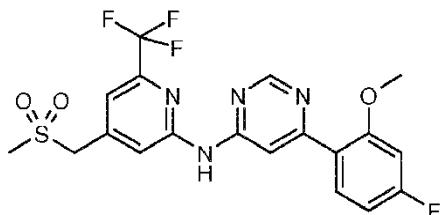
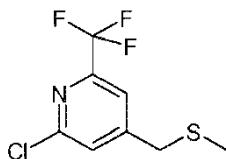
20

Preparación del producto final:

25 Se añadió permanganato potásico (107 mg; 0,68 mmol) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (100 mg; 0,27 mmol) en acetona (4,3 ml) a TA. La mezcla se agitó a 40 °C durante 3,5 horas. Se añadió permanganato potásico adicional (43 mg; 0,27 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 40 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con DCM y una solución acuosa de disulfito sódico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (31 mg; 0,08 mmol).

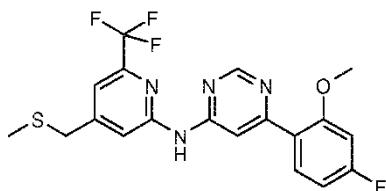
Sistema:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
Disolvente:	A = $\text{H}_2\text{O} + \text{HCOOH}$ al 0,1 %
	B = MeCN
Gradiente:	0-1 min B al 1 %, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99 %
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	intervalo de barrido DAD 210-400 nm
	EM IEN +, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,64 (a, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Ejemplos 3:**6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfonil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina****Preparación del intermedio 3.1:****5 2-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina**

10 A una solución en agitación de 4-(bromometil)-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (1000 mg; 3,64 mmol; FCH Group Company) en acetona (40 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa de metanotiolato sódico (21 %, 1,2 ml, 3,64 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.). La mezcla se agitó a TA durante 7 horas antes de diluirse el lote con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtró Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano/acetato de etilo al 20 %) para dar el producto deseado (716 mg; 2,96 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

15 Preparación del intermedio 3.2:**6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

20 Una mezcla de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (475 mg; 2,17 mmol), 2-cloro-4-[(methylsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina (349 mg; 1,44 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-terc-butiléter (119 mg; 0,14 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (69 mg; 0,14 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (1533 mg; 7,22 mmol) en tolueno (30 ml) y NMP (4 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C en un recipiente cerrado durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtró Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM/EtOH al 5 %) para dar el producto puro (550 mg; 1,30 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Preparación del producto final:

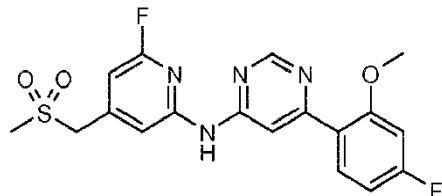
30 El Ejemplo 3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(methylsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina y permanganato potásico. El producto se purificó por HPLC preparativa.

Sistema:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = $\text{H}_2\text{O} + \text{HCOOH}$ al 0,1 %
	B = MeCN
Gradiente:	0-1 min B al 1 %, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99 %
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	intervalo de barrido DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

^1H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,77 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

5 **Ejemplo 4:**

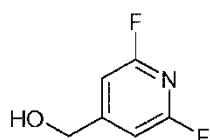
6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(6-fluoro-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-il)pirimidin-4-amina



Preparación del intermedio 4.1:

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

10

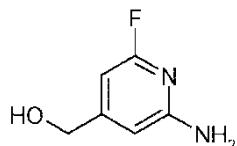


A una solución en agitación de ácido 2,6-difluoropiridina-4-carboxílico (5,32 g; 32,8 mmol; Matrix Scientific, n.º CAS 88912-23-6) en THF (85 ml) se le añadió una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en THF (13,2 ml; 131,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar a TA durante una noche. Despues, se añadió cautelosamente

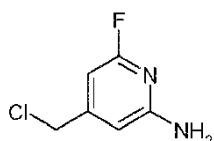
15 MeOH (15,9 ml) a la mezcla en agitación mientras que se enfriaba con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró 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).

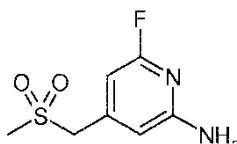
20

Preparación del intermedio 4.2:**(2-Amino-6-fluoropiridin-4-il)metanol**

- 5 Una mezcla de (2,6-difluoropiridin-4-il)metanol (330 mg; 2,27 mmol, intermedio 3.1) y una solución acuosa al 33 % p/p de amoniaco (19,8 ml) se puso en un tubo de microondas. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 6 horas en el tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó 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 intermedio 4.3:**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, intermedio 3.2) en DCM (6,6 ml) y NMP (0,44 ml) a 0 °C se le 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 una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 x). Las capas 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 intermedio 4.4:**6-Fuoro-4-[(metilsulfonil)metil]piridin-2-amina**

- 25 Una mezcla de 4-(clorometil)-6-fluoropiridin-2-amina (50 mg; 0,31 mmol) y metanosulfonato sódico (167 mg; 1,56 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en DMF (2,5 ml) se calentó en un horno microondas a 60 °C durante 8 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo al 12 % a acetato de etilo) para dar el producto deseado (30 mg; 0,13 mmol).
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,48 (s, 2H), 6,32 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,94 (s, 3H).

Preparación del producto final:

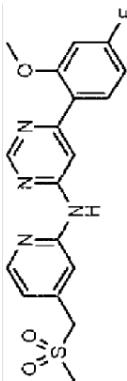
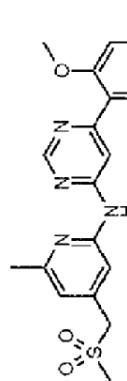
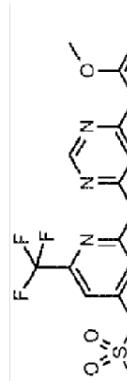
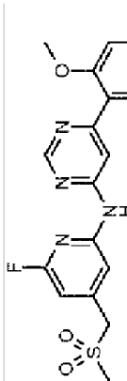
- 30 Una mezcla de 6-fluoro-4-[(metilsulfonil)methyl]piridin-2-amina (42 mg; 0,199 mmol), 4-cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (40 mg; 0,159 mmol; intermedio 1.1), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (13 mg; 0,016 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisopropilbifenilo (8 mg; 0,016 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (169 mg; 0,796 mmol) en tolueno (3,6 ml) y NMP (0,28 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C en un recipiente cerrado durante 3 horas en un horno microondas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (14 mg; 0,03 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min B al 1 %, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	intervalo de barrido DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,58 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

- 5 La siguiente Tabla 1 proporciona una visión general sobre los compuestos descritos en la sección ejemplo:

Tabla 1

Ejemplo n. ^o	Estructura	Nombre del compuesto
1		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]piridin-2-yl}pirimidin-4-amine
2		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-methyl-4-[(methylsulfonyl)methyl]piridin-2-yl}pirimidin-4-amine
3		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(methylsulfonyl)methyl]6-(trifluoromethyl)piridin-2-yl}pirimidin-4-amine
4		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-fluoro-4-[(methylsulfonyl)methyl]piridin-2-yl}pirimidin-4-amine

Resultados:

Tabla 2: Inhibición de CDK9 y CDK2 de compuestos de acuerdo con la presente invención. Los valores IC_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indicaron en nM, "n.p." significa que los compuestos no han sido probados en este ensayo.

- 5 ①: Ejemplo número
 ②: CDK9: ensayo CDK9/CycT1 cinasa como se describe en el Procedimiento 1a de Materiales y Procedimientos
 ③: CDK2: ensayo CDK2/CycE cinasa como se describe en el Procedimiento 2a de Materiales y Procedimientos
 ④: CDK9 de ATP elevado: ensayo CDK9/CycT1 cinasa como se describe en el Procedimiento 1b de Materiales
 y Procedimientos
 10 ⑤: CDK2 de ATP elevado: ensayo CDK2/CycE1 cinasa como se describe en el Procedimiento 2b de Materiales
 y Procedimientos

Tabla 2

①	Estructura	②	③	④	⑤
1		3	280	16	20000
2		n.p.	90	2	2250
3		4	73	2	371
4		3	92	11	1870

Tabla 3: La inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10 y A2780 por los compuestos de acuerdo con la presente invención, se determinan como se describe en el Procedimiento 3 de Materiales y Procedimientos. Todos los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indican en nM, "n.p." significa que los compuestos no han sido probados en este ensayo.

- 15 ①: Ejemplo número
 ②: Inhibición de la proliferación de células HeLa
 ③: Inhibición de la proliferación de células HeLa-MaTu-ADR
 ④: Inhibición de la proliferación de células NCI-H460
 ⑤: Inhibición de la proliferación de células DU145
 ⑥: Inhibición de la proliferación de células Caco-2
 ⑦: Inhibición de la proliferación de células B16F10
 20 ⑧: Inhibición de la proliferación de células A2780
 ⑨: Inhibición de la proliferación de células MOLM 13

Tabla 3

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		101	212	317	195	341	289	65	n.t.
2		76	54	95	75	91	101	n.t.	n.t.
3		24	33	55	34	52	34	14	18

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

- 5 ①: Ejemplo número
 ②: La concentración del compuesto de prueba se indica en μM .
 ③: $P_{\text{app}} \text{ A-B } (M_{\text{bar}})$ indicado en $[\text{nm/s}]$
 ④: $P_{\text{app}} \text{ B-A } (M_{\text{bar}})$ indicado en $[\text{nm/s}]$
 ⑤: Relación de eflujo

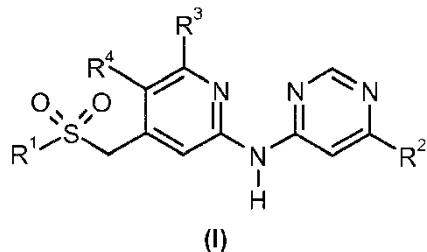
10

Tabla 4

①	Estructura	②	③	④	⑤
1		2	178	191	1,1

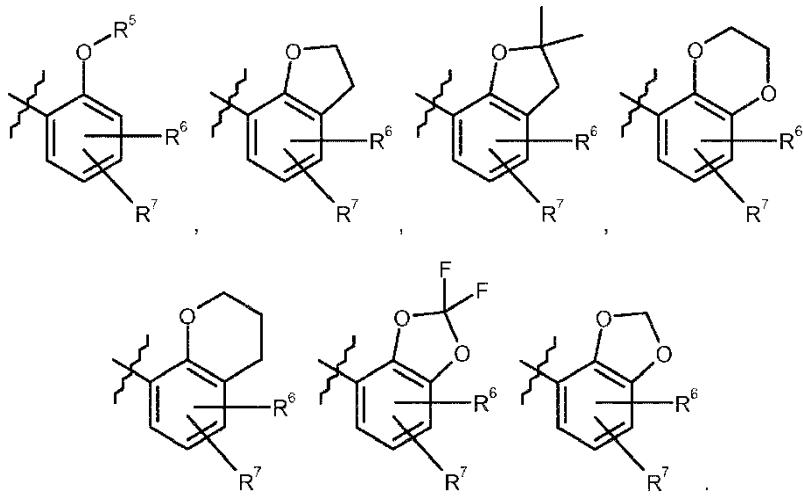
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil-C₁-C₆-, cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil-C₁-C₃- o heteroaril-alquil-C₁-C₃-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de hidroxi, 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;
- 10 R² representa un grupo seleccionado entre



15 R³, R⁴ representan, independientemente cada uno del otro, 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

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

C₃₋

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, $-\text{NH}_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -, halo-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -, fluoroalcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -,

5

f) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

10

g) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-;

15

h) un grupo cicloalquil-C₃-C₆-alquil-C₁-C₃-, cuyo grupo cicloalquilo-C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃:-

i) un grupo heterociclico-alkil-C₁-C₃, cuyo grupo heterociclico está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alkil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

20

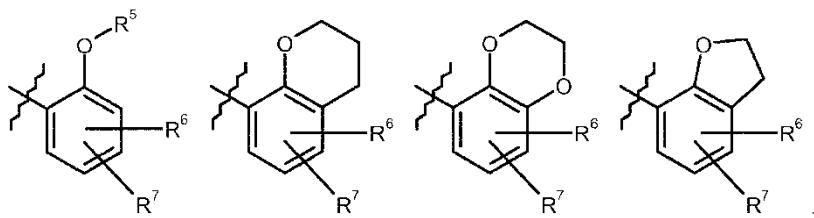
R^6 , R^7 representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo-C₁-C₃ o halo-alquil-C₁-C₃:

30

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo-C₁-C₆, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxi, 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-, heterocicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil-C₃-C₇-, heterocicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-,

40

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

c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, 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, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-,

50

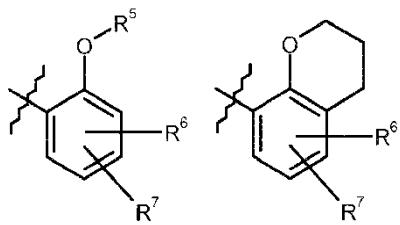
e) un grupo heterociclico-alquil-C₁-C₃-, cuyo grupo heterociclico está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, alquil-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃-, haloalquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃;

R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, 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 el que

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



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

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre

15 a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, halo-alquil-C₁-C₃;

15 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

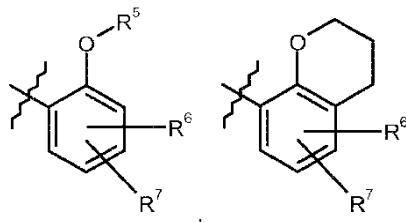
20 c) un grupo heteroaril-alquil-C₁-C₃, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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



30 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

35 a) un grupo alquilo-C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno, halo-alquil-C₁-C₃;

35 b) un grupo fenil-alquil-C₁-C₃, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, 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 sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo de halógeno, ciano, alquil-C₁-C₃-, halo-alquil-C₁-C₃-, fluoroalcoxi-C₁-C₃-, alcoxi-C₁-C₃;

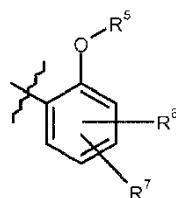
R⁶, R⁷ representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
 R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o trifluorometilo;
 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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



10

R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo metilo o un trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo alquilo-C₁-C₃;

R⁶ representa flúor;

15

R⁷ representa hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

25

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

9. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, carcinomas de próstata, carcinomas cervicales, carcinomas colorectales, melanomas o carcinomas ováricos.

30

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 principios activos adicionales.

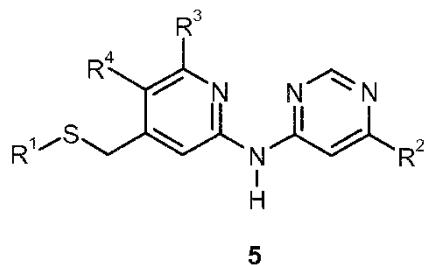
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 junto con un adyuvante farmacéuticamente adecuado, no tóxico, inerte.

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

35

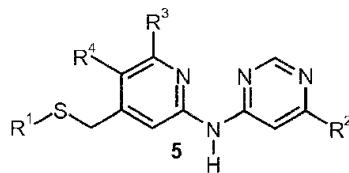
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas viralmente y/o de enfermedades cardiovasculares.

14. Un compuesto de fórmula general (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).

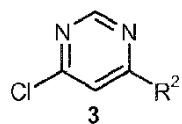
5 15. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento en el que un compuesto de fórmula (5)



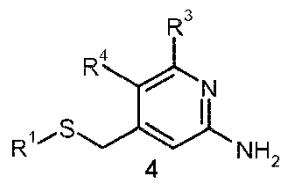
10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), se oxida con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula alquil-C₁-C₂-C(=O)-alquilo-C₁-C₂ como un disolvente, que proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

y procedimiento en el que el compuesto resultante de fórmula (I) se hace reaccionar opcionalmente, si fuese apropiado, con los correspondientes (i) disolventes /o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

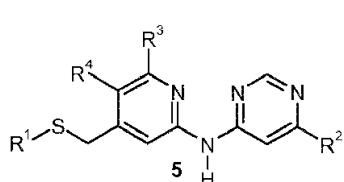
15 16. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para los compuestos de fórmula general (I), procedimiento en el que un compuesto de fórmula (3)



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)



20 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(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano), un carbonato alcalino como una base, y un éter cíclico como un disolvente, para dar un compuesto de fórmula (5)



25 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 de C-N catalizada con paladio.