

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 566**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2013 PCT/EP2013/073683**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076111**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2013 E 13794844 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2920164**

54 Título: **Derivados de n-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina que contienen un grupo sulfoximina**

30 Prioridad:

15.11.2012 EP 12192855

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 566 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 sulfoximina

La presente invención se refiere a derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina disustituida que contienen un grupo sulfoximina de fórmula general (I), como se describen y definen en el presente documento, y procedimientos para su preparación, su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

Las proteínas de la familia de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) consiste en miembros que son reguladores fundamentales del ciclo celular (CDK del ciclo celular), que participan en la regulación de la transcripción de los genes (CDK de la transcripción) y de miembros con otras funciones. Para ejercer sus efectos, las CDK deben activarse, lo cual puede ocurrir a través de la asociación con una subunidad reguladora, que suele ser una ciclina. Las CDK del ciclo celular, que incluyen el complejo de la CDK1 y la ciclina B, el complejo de la CDK2 y la ciclina A, el complejo de la CDK2 y la ciclina E, el complejo de la CDK4 y la ciclina D y el complejo de la CDK6 y la ciclina D, son activadas consecutivamente para participar en el ciclo celular. Las CDK de la transcripción, que incluyen el complejo de la CDK9 y la ciclina T y el complejo de la CDK7 y la ciclina H, regulan la actividad de la ARN polimerasa II cuando se fosforila el dominio en su extremo carboxilo (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de la CDK9 y una de cuatro ciclinas posibles, la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b.

Mientras que la CDK9 (identificación del banco de genes del NCBI 1025) solamente participa en la regulación de la transcripción, la CDK7 también participa en la regulación del ciclo celular, como quinasa que activa otras CDK (CAK).

La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II comienza cuando se ensambla el complejo previo al inicio en la región promotora, después de lo cual los residuos de serina 5 y 7 del CTD son fosforilados por la CDK7/ciclina H. En la mayoría de los genes, la ARN polimerasa II deja de transcribir el ARNm una vez que se ha desplazado 20-40 nucleótidos a lo largo del ADN que hace las veces de molde. Esta pausa que realiza la ARN polimerasa II cerca del promotor es mediada por factores negativos para la continuación de la transcripción, y se reconoce que es un mecanismo de control importante para regular la expresión de los genes que son inducidos rápidamente en respuesta a diversos estímulos (Cho y col., Cell Cycle, 9, 1697, 2010). El P-TEFb cumple una función crucial en la resolución de la pausa que se induce cerca del promotor, ya que media en la transición hasta un estado de continuación de la producción, para lo cual se fosforila el residuo de serina 2 del CTD y se fosforilan y se inactivan los factores negativos para la continuación de la transcripción.

La actividad del propio P-TEFb se regula por diversos mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb en las células toma la forma de un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (que se abrevia ARNnp 7SK), la proteína relacionada con La 7 (LARP7/PIP7S) y las proteínas que pueden ser inducidas por la hexametilén bis-acetamida 1 y 2 (HEXIM1/2, He y col., Mol. Cell, 29, 588, 2008). La porción restante del P-TEFb toma la forma de un complejo activo que contiene una proteína que comprende un dominio con bromo Brd4 (Yang y col., Mol. Cell, 19, 535, 2005). A través de una interacción con las histonas acetiladas, la Brd4 recluta el P-TEFb hacia las áreas de la cromatina en las que ha de ocurrir la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con los reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional. El P-TEFb unido al complejo con el ARNnp 7SK constituye una reserva desde la cual puede liberarse el P-TEFb activo sobre la base de la demanda de la transcripción en las células y de la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev., 70, 646, 2006). Además, la actividad del P-TEFb es regulada por diversas modificaciones que ocurren después de la traducción, que pueden incluir la fosforilación, la desfosforilación, la ubiquitinación y la acetilación (puede hallarse una revisión en Cho y col., Cell Cycle, 9, 1697, 2010).

Una actividad desregulada de la quinasa CDK9 puede provocar una falta de regulación en el heterodímero del P-TEFb, lo que puede observarse en el contexto de diversos trastornos patológicos en los seres humanos, tales como las enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, el cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares:

Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo que es mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células (la apoptosis). Pueden hallarse niveles elevados de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos. Estas proteínas dan como resultado una supervivencia prolongada de las células tumorales, lo que implica una resistencia a la terapia. Se demostró que, mediante la inhibición de la actividad de quinasa del P-TEFb, era posible reducir la actividad de transcripción de la ARN polimerasa II, lo que daba como resultado una declinación en la cantidad de proteínas antiapoptóticas, especialmente de Mcl-1 y XIAP, que presentan una vida media breve, con lo que podía inducirse la apoptosis de las células tumorales. Otras proteínas diversas que están asociadas al fenotipo de los tumores transformados (tales como Myc, NF- κ B, los transcriptos que responden a los genes o las quinasas mitóticas) son proteínas que tienen vidas medias breves o que están codificadas por transcriptos con vidas medias breves, que son sensibles a las reducciones en la actividad de la ARN polimerasa II que pueden provocarse a través de la inhibición del P-TEFb (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 29, 302, 2008).

Diversos virus aprovechan la maquinaria de transcripción de la célula huésped para transcribir su propio genoma. Por ejemplo, la ARN polimerasa II del VIH-1 es reclutada hacia la región promotora en la LTR del virus. La proteína activadora de la transcripción del virus (Tat) se une a los transcritos nacientes del virus, lo que da como resultado la anulación de la pausa en la actividad de la ARN polimerasa II que se induce cerca del promotor. En este proceso, se recluta el P-TEFb, que es el responsable de promover la continuación de la transcripción. Además, la proteína Tat provoca un incremento en la fracción del P-TEFb activo, ya que merced a su acción se reemplazan las proteínas que inhiben el P-TEFb, HEXIM1 y 2, en el complejo del ARNnp 7SK. A través de los estudios recientes, se ha demostrado que la inhibición de la actividad de quinasa del P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación del VIH-1, y que, para ello, pueden emplearse concentraciones de los inhibidores de quinasa que no resultan tóxicas para las células huésped (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 29, 302, 2008). De manera similar, se ha descrito el reclutamiento del P-TEFb mediado por proteínas de otros virus, tales como el virus de Epstein-Barr que está asociado a las células B cancerosas, donde la proteína antigénica nuclear EBNA2 interactúa con el P-TEFb (Bark-Jones y col., Oncogene, 25, 1775, 2006), y el virus linfotrópico de las células T humanas del tipo 1 (HTLV-1), donde el activador de la transcripción Tax es el responsable del reclutamiento del P-TEFb (Zhou y col., J. Virol. 80, 4781, 2006).

La hipertrofia cardíaca, que es la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y a la presión (lo que puede ocurrir en presencia de estrés hemodinámico, por ejemplo, de hipertensión o de un infarto de miocardio), puede dar como resultado una insuficiencia cardíaca y la muerte a largo plazo. Se ha demostrado que la hipertrofia cardíaca está asociada a una actividad de transcripción incrementada y a una fosforilación más elevada del CTD de la ARN polimerasa II en las células del músculo cardíaco. Se descubrió que el P-TEFb es activado cuando se disocia del complejo inactivo con el ARNnp 7SK y HEXIM1 y 2. Sobre la base de estos descubrimientos, puede inferirse que la inhibición farmacológica de la actividad de quinasa del P-TEFb podría servir como un abordaje terapéutico para tratar la hipertrofia cardíaca (puede hallarse una revisión en Dey y col., Cell Cycle 6, 1856, 2007).

En resumen, sobre la base de la abundante evidencia disponible, puede concluirse que la inhibición selectiva de la actividad de la quinasa CDK9 en el heterodímero del P-TEFb (que comprende una quinasa CDK9 y una de las siguientes ciclinas: la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b) representa un abordaje innovador para tratar enfermedades como el cáncer, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón. La CDK9 pertenece a una familia que comprende al menos 13 quinasa relacionadas estrechamente, de las cuales las que pertenecen al subgrupo de las CDK del ciclo celular cumplen diversas funciones en la regulación de la proliferación de las células. Por lo tanto, resulta lógico esperar que la inhibición de las CDK del ciclo celular (por ejemplo, la CDK1/ciclina B, la CDK2/ciclina A, la CDK2/ciclina E, la CDK4/ciclina D o la CDK6/ciclina D) y de la CDK9 afecte a los tejidos que presentan una proliferación normal, tales como la mucosa intestinal, los órganos linfáticos y hematopoyéticos y los órganos reproductivos. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de la quinasa CDK9, se necesitan moléculas que presenten una selectividad elevada por la CDK9.

Los inhibidores de las CDK en general y los inhibidores de la CDK9 en particular se describen en un número de diferentes publicaciones: en el documento WO200812970 y en el documento WO200812971 se describen aminopirimidinas 2,4-disustituidas que pueden usarse como inhibidores de las CDK en general. También se menciona que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de la CDK9 (documento WO200812970) y como inhibidores de la CDK5 (documento WO200812971), pero no se proporcionan valores específicos para la CI_{50} sobre la CDK9 (documento WO200812970) o sobre la CDK5 (documento WO200812971). Estos compuestos no contienen un átomo de flúor en la posición 5 del núcleo de pirimidina.

En el documento WO2008129080 se desvelan aminopirimidinas 4,6-disustituidas y se demuestra que estos compuestos presentan efectos de inhibición sobre la actividad de diversas quinasa de proteínas, tales como la CDK1, la CDK2, la CDK4, la CDK5, la CDK6 y la CDK9, con una preferencia por la inhibición de la CDK9 (ejemplo 80).

El documento WO2005026129 desvela aminopirimidinas 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitorio sobre la actividad proteína quinasa de diferentes proteínas quinasa, en particular CDK2, CDK4 y CDK9.

El documento WO2011116951 desvela derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012117048 desvela derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012117059 desvela derivados de piridina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012143399 desvela 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas sustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

En el documento EP1218360 B1, que corresponde a los documentos US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1 se describen derivados de triazinas que pueden usarse como inhibidores de quinasa, pero no se describen inhibidores potentes o selectivos de la CDK9.

El documento WO2008079933 desvela derivados de aminopiridinas y de aminopirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la CDK1, de la CDK2, de la CDK3, de la CDK4, de la CDK5, de la CDK6, de la CDK7, de la CDK8 o de la CDK9.

En el documento WO2011012661 se describen derivados de aminopiridinas útiles como inhibidores de las CDK. El documento WO2011026917 desvela carboxamidas derivadas de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

5 El documento WO2012066065 desvela fenil-heteroaril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad por CDK9 respecto a otras isoformas de CDK, sin embargo, la divulgación de los datos de inhibición de CDK está confinada a CDK 9. No se describen sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo pirimidina. Dentro del grupo unido al C4 del núcleo pirimidina, los fenilos alcoxi pueden referirse como abarcados, pero no hay sugerencia de un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido al C5 del anillo pirimidina, y una anilina en el C2 de la pirimidina, exhibiendo un grupo sulfonil-metileno sustituido en posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos típicamente exhiben un grupo cicloalquilo sustituido como R¹ pero no fenilo.

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

15 El documento WO2012101062 desvela compuestos bi-heteroarilo sustituidos que exhiben un núcleo 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo obligatoriamente consiste de dos anillos heteroaromáticos.

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

El documento WO 2012101064 desvela compuestos biaril N-acil pirimidina como inhibidores de CDK9.

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

El documento WO 2012101066 desvela compuestos biaril pirimidina como inhibidores de CDK9. La sustitución R¹ del grupo amino unido al núcleo heteroaromático está confinada a grupos no aromáticos, pero no cubre fenilos sustituidos. Adicionalmente, el núcleo biarilo obligatoriamente consiste de dos anillos heteroaromáticos.

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

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

En Wang y col. (Chemistry and Biology 2010, 17, 1111-1121) se describen 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK de la transcripción, que presentan actividad anticancerosa en diversos modelos basados en animales.

30 En el documento WO2004009562 se desvelan triazinas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de quinasas. Se proporcionan datos sobre determinados compuestos que inhiben la CDK1 y la CDK4, pero no se proporciona información acerca de la CDK9.

En el documento WO2004072063 se describen heteroaril pirroles sustituidos (pirimidinas y triazinas) que pueden usarse como inhibidores de quinasas de proteínas como la ERK2, la GSK3, la PKA o la CDK2.

35 En el documento WO2010009155 se desvelan criben derivados de triazinas y de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la histona desacetilasa y/o de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Se proporcionan datos sobre determinados compuestos que pueden inhibir la CDK2.

40 El documento WO2003037346 (que corresponde a US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1 y US2003153570A1) se refiere a aril triazinas y los usos de las mismas, que abarcan la inhibición de la actividad de la beta aciltransferasa de ácido lisofosfatídico (LPAAT-beta) y/o de la proliferación de determinadas células tumorales.

El documento WO2005037800 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con sulfoximina como inhibidores de VEGFR y quinasas CDK, en particular VEGFR2, CDK1 y CDK2, que no tienen anillo aromático unido directamente al anillo pirimidina y que tienen el grupo sulfoximina directamente unido al grupo anilina. No se describen datos de CDK9.

45 En el documento WO2008025556 se describen carbamil sulfoximidias que presentan un núcleo de pirimidina y que son útiles como inhibidores de quinasas. No se proporciona información acerca de la CDK9.

En el documento WO2002066481 se describen derivados de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, pero no se menciona la CDK9 y no se proporciona información acerca de ella.

50 En el documento WO2008109943 se describen compuestos que son fenil aminopiri(mi)dinas y su uso como inhibidores de quinasa, particularmente como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En el documento WO2009032861 se describen pirimidinil aminas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de la quinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En el documento WO2011046970 se describen compuestos que son amino-pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de TBKL y/o de IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

El documento WO2012142329 se refiere a compuestos amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK épsilon.

- 5 El documento WO2012139499 describe anilino-pirimidinas sustituidas con urea como inhibidores de diferentes proteínas quinasas.

A pesar de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, subsiste la necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 que puedan usarse para tratar enfermedades como los trastornos hiperproliferativos, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón, que presenten una o más ventajas con relación a los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, tales como:

- 10
- una actividad y/o una eficacia mejoradas
 - un perfil de selectividad por las quinasas que sea beneficioso en el contexto de las aplicaciones terapéuticas
 - un perfil de efectos colaterales mejorado, en el que dichos efectos colaterales presenten intensidades reducidas, una (cito)toxicidad reducida, por ejemplo, por medio de la inhibición reducida de anhidrasa carbónica
 - 15 • propiedades fisicoquímicas mejoradas, tal como solubilidad en fluidos corporales acuosos, y formulaciones acuosas, por ejemplo, para administración intravenosa
 - mejores propiedades farmacocinéticas, con el propósito, por ejemplo, de reducir la dosis o simplificar el esquema de dosificación
 - fabricación de sustancia fármaco más fácil, por ejemplo, por rutas de síntesis más cortas o purificación más fácil.
- 20 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, presenten una mayor selectividad por el complejo de la CDK9 y la ciclina T1 (con relación al complejo de la CDK2 y la ciclina E).

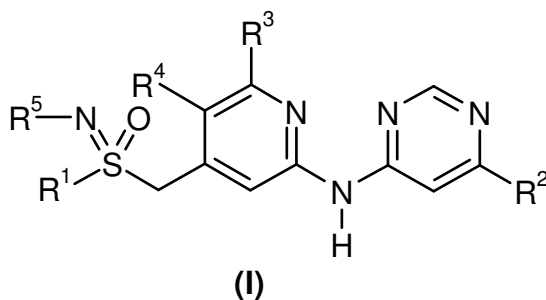
Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que presenten una potencia incrementada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podrá demostrarse a través de una IC_{50} con un menor valor sobre la CDK9/ciclina T1), en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que muestran una potencia aumentada para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones altas de ATP en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

30 Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa, que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Además, también es un objetivo de la presente invención proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa, los cuales, en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior, son muy selectivos por CDK9/Ciclina T1 en comparación a CDK2/Ciclina E, y/o que muestran una potencia aumentada para inhibir la actividad de CDK9 y/o que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa y/o que muestran una potencia aumentada para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones altas de ATP en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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

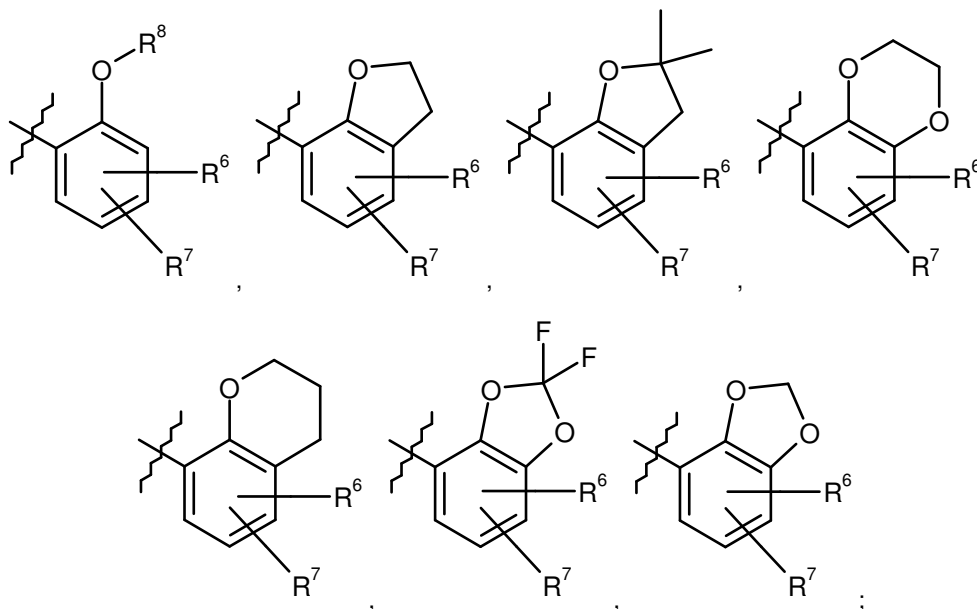


40 en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterocicli-, fenilo, heteroarilo, fenilalquil C_1-C_3 o heteroaril-alquil C_1-C_3 ,

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

5 R² representa un grupo seleccionado entre



R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃;

10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃;

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

R⁸ 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, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueno C₂-C₃-, alquino C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃;

25 b) un grupo cicloalquil C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueno C₂-C₃-, alquino C₂-C₃;

30 c) un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueno C₂-C₃-, alquino C₂-C₃;

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

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

10 f) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

h) un grupo C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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 i) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, el grupo heterociclilo del mismo 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-;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo,

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

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo,

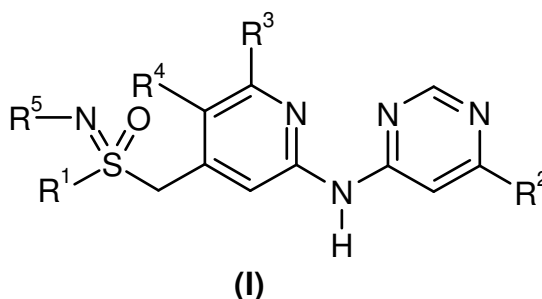
30 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

35 R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄- o bencilo,

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I)

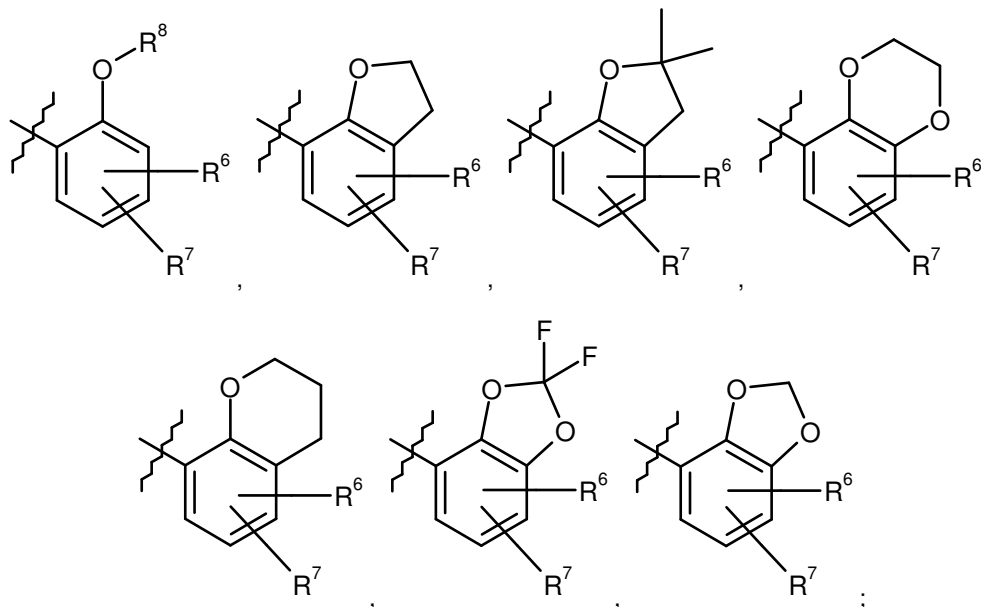


en la que

40 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-

, fluoroalcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² representa un grupo seleccionado entre



5 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicli-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

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

15 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

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

25 b) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueni C₂-C₃-, alquini C₂-C₃-;

30 c) un grupo heterocicli-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueni C₂-C₃-, alquini C₂-C₃-;

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

fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

f) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

h) un grupo C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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-;

i) un grupo heterociclicil-alquil C₁-C₃-, el grupo heterociclicilo del mismo 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-;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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 en el presente documento a continuación que están comprendidos en la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se mencionan en el presente documento a continuación como formas de realización ejemplificativas y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en el que los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se mencionan a continuación en el presente documento no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención por lo tanto se relaciona con los enantiómeros o diastereómeros y las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de maneras conocidas a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

Si los compuestos de acuerdo con la invención pudieran encontrarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

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 pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, tanto una sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológicamente aceptable particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológicamente aceptable usada comúnmente en farmacia.

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 incluyen las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para la aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida orgánica o inorgánica relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

5 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, como por ejemplo, ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

15 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, a modo de ejemplos preferidos, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de C, a modo de ejemplos preferidos, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion de amonio cuaternario que se puede obtener por cuaternización de un grupo básico que contiene nitrógeno con agentes tales como alquilhaluros inferiores como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, y butilcloruros, -bromuros y -yoduros; dialquilsulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilsulfatos, haluros de cadena larga como por ejemplo, decilo, laurilo, miristilo y estearilcloruros, -bromuros y -yoduros, aralquilhaluros como bencilo y fenetilbromuros y otros. Los ejemplos de iones de amonio cuaternario adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(n-propil)amonio, tetra(n-butil)amonio o N-bencil-N,N,N-trimetilamonio.

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

Se usa el término solvatos en la invención para aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con las moléculas del disolvente por coordinación en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se lleva a cabo con agua. Se prefieren los hidratos como solvatos en la presente invención.

La invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los 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, como, por ejemplo, ^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, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritizados y de carbono 14, por ejemplo, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su gran estabilidad metabólica, por ejemplo, alta vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, por medio de los procedimientos ilustrativos o por medio de preparaciones descritas en los ejemplos a continuación, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

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

55 En consecuencia, la presente invención incluye todas las sales posibles, polimorfos, hidratos, solvatos, de los mismos, y formas diastereoisoméricas de los compuestos de la presente invención como sal simple, polimorfo, hidrato, solvato, de los mismos, o forma diastereoisomérica, o como mezcla de más de una sal, polimorfo, hidrato, solvato, del mismo, o forma diastereoisomérica en cualquier proporción.

Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, salvo que se especifique lo contrario:

El término "halógeno", "átomo de halógeno" o "halo" representa átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente átomos de cloro o flúor, preferentemente átomos de flúor.

5 El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado con la cantidad de átomos de carbono indicada específicamente, por ejemplo, en C₁-C₁₀, 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, nonilo, decilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Si la cantidad de átomos de carbono no se indicara específicamente, el término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que, como regla general, tiene entre 1 y 9, particularmente entre 1 y 6, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₆"), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

20 La expresión "alqueno C₂-C₃" se debe entender como que preferentemente significa un grupo de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene un enlace doble, y que tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C₂-C₃"). Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo o isopropenilo.

La expresión "alquino C₂-C₃" se debe entender como que preferentemente significa un grupo de hidrocarburo monovalente lineal que contiene un enlace triple, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquino C₂-C₃ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-ino o prop-2-ino.

25 La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" se debe entender como que preferentemente significa un anillo de hidrocarburo saturado monovalente monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquil C₃-C₇ es, por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo es no aromático pero puede contener opcionalmente uno o más enlaces dobles, por ejemplo, cicloalqueno, como, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede realizarse con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado. En particular, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₄-C₆, un grupo cicloalquilo C₅-C₆ o un grupo ciclohexilo.

30 La expresión "cicloalquilo C₃-C₅" debe entenderse preferentemente como que significa a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico 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.

35 La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" debe entenderse preferentemente como que significa a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico 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.

40 La expresión grupo "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-" debe entenderse preferentemente como que significa a un grupo cicloalquil C₃-C₆- como se ha definido anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₃-alquil- a la molécula. Particularmente, el "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-alquil-" es un "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₂-", preferentemente es un grupo "cicloalquil C₃-C₆-metil-".

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

50 La expresión "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros" se debe entender como que preferentemente significa un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un C₃-C₉-heterociclilo debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo, el anillo es de entre 4 y 10 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 11 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 12 miembros.

Dicho anillo heterocíclico es, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico como, por ejemplo, un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, 1,4-dioxano, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, 1,3-ditiano, tiomorfolino, piperazino, o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo, un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,3-dioxolo, 4H-1,3,4-tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotieno, 2,3-dihidrotieno, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4H-1,4-tiazino, o puede ser benzocondensado.

Particularmente un heterociclilo C₃-C₇ debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 8 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 9 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 10 miembros.

Particularmente un heterociclilo C₃-C₆ debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 7 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 8 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 a 9 miembros.

Particularmente, el término "heterociclilo" debe comprenderse como un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un "anillo heterocíclico de entre 4 y 8 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un "anillo heterocíclico de entre 5 y 8 miembros"), más particularmente dicho heterocíclico anillo es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que debe comprenderse que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos mencionados anteriormente.

La expresión grupo "heterociclil-alquil C₁-C₃" debe entenderse preferentemente como que significa a un heterociclilo, preferentemente un anillo heterocíclico de 4 y 7 miembros, más preferentemente un anillo heterocíclico de 5 y 7 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquil C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heterociclil-alquil C₁-C₃ a la molécula. Particularmente, el "heterociclil-alquil C₁-C₃" es un "heterociclil-alquil C₁-C₂", preferentemente es un grupo heterociclil-metil.

La expresión "alcoxi C₁-C₆" se debe entender como que preferentemente significa un grupo de hidrocarbano lineal o ramificado saturado monovalente de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" es como se ha definido, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *tert*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, el grupo "alcoxi C₁-C₆" es un "alcoxi C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₃", metoxi, etoxi, o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Más preferido es un grupo "alcoxi C₁-C₂", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

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

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

El término "dialquilamino-" se debe entender como que preferentemente significa un grupo alquilamino con dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido, que son independientes entre sí. (C₁-C₃)-dialquilamino- por ejemplo, representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo, que cada uno tiene 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-.

La expresión "amina cíclica" se debe entender como que preferentemente significa un grupo amina cíclico. Preferentemente, una amina cíclica se refiere a un grupo monocíclico con 4 a 10, preferentemente 4 a 7 átomos de anillo de los cuales al menos uno es nitrógeno. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

La expresión "halo-alquil C₁-C₃" o, usada de manera sinónima, "haloalquil C₁-C₃", se debe entender como que preferentemente significa un grupo de hidrocarbano lineal o ramificado saturado monovalente en el que la expresión

"alquilo C₁-C₃" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo, átomos de halógeno en forma independiente entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Un grupo halo-alquil C₁-C₃- preferido es un grupo fluoro-alquil C₁-C₃-, por ejemplo, un grupo CF₃-, -CHF₂-, -CH₂F-, -CF₂CF₃-, o -CH₂CF₃-, preferentemente es -CF₃-.

- 5 La expresión "fenil-alquil C₁-C₃-" se debe entender como que preferentemente significa un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "fenil-alquil C₁-C₃-" es un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, preferentemente bencil-.

- 10 El término "heteroarilo" se debe entender como que preferentemente significa un sistema de anillos monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 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 puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico, o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzo-condensado. Particularmente, 15 heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y benzoderivados de 20 los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepínilo, etc. Preferentemente, el heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

- 25 La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se debe entender como que preferentemente significa un sistema de anillos aromático monovalente con 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es, por ejemplo, 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.

- 30 La expresión "heteroarilo de 6 miembros" se debe entender como que preferentemente significa un sistema de anillos aromático monovalente con 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

- 35 La expresión "heteroaril-C₁-C₃-alquil-" se debe entender como que preferentemente significa un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "heteroaril-C₁-C₃-alquil-" es un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, piridinil-alquil C₁-C₃-, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, pirimidinil-alquil C₁-C₃-, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo, preferentemente un grupo piridinilmetilo o piridiniletilo o pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo.

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

- 45 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" se debe entender como que preferentemente significa un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 10, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C₁-C₁₀" debe interpretarse 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, C₂-C₂, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

- 55 De manera similar, 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" se debe entender como que preferentemente significa un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse 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.

De manera similar, el término "C₁-C₃", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃" o "fluoroalcoxi C₁-C₃" se debe entender como que preferentemente significa un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 3, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C₁-C₃" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", debe entenderse como que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se debe entender además que dicho término "C₃-C₆" se debe interpretar como cualquier subintervalo comprendido dentro del mismo, por ejemplo, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆. Además, el término "C₃-C₇", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquil C₃-C₇", se debe entender como que preferentemente significa un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 7, por ejemplo, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse 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.

Un símbolo



en una unión denota el punto de unión en la molécula.

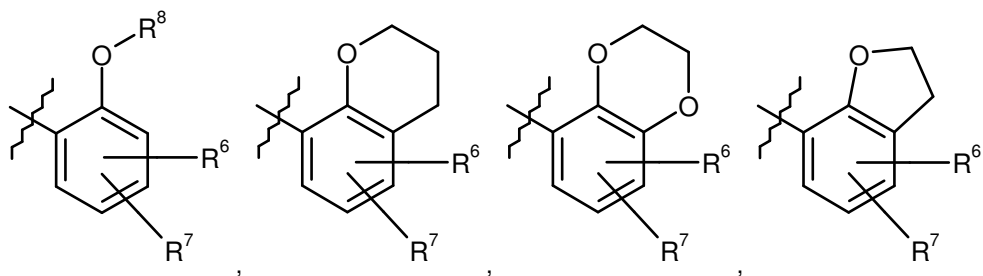
Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente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

Cuando se usa en el presente documento la forma plural de los compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, esto también incluye un único compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia 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 que consiste en hidroxil, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -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, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo halo-alquilo C₁-C₃;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃;

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

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

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, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, 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-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, 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 C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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 heterociclil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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-;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, bencilo, fenilo o heteroarilo,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo-, bencilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

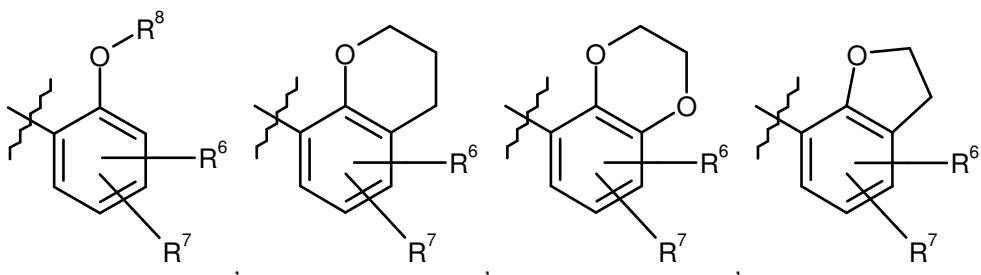
R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia 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 que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

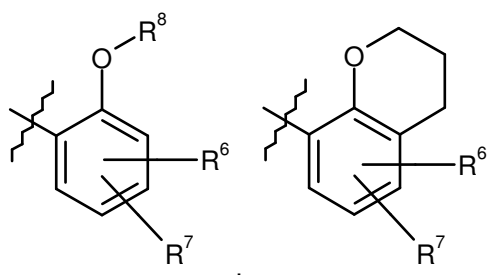
R² representa un grupo seleccionado entre



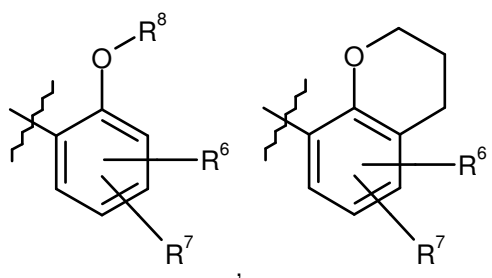
R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, o un grupo alquil C₁-C₃;

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

- R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 5
- R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- R⁸ 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, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 15
- b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 20
- c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, 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 C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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
- e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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-;
- R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 35
- R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, bencilo, fenilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, bencilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o
- 40
- R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.
- En una forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que
- 45
- R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquilo C₃-C₅, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂;
- R² representa un grupo seleccionado entre



- R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C_1-C_3 - o un grupo fluoro-alquil C_1-C_3 -;
- R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- 5 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$ o alquil C_1-C_3 -, en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 - está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas;
- 10 R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;
- R^8 representa un grupo seleccionado entre
- 15 a) 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 -;
- b) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 -, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;
- 20 c) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 -, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -;
- R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 -, halo-alquilo C_1-C_3 -, o un grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-;
- 25 R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_3 -, bencilo, o
- R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R^{12} representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C_1-C_2 -,
- y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.
- 30 En una forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que
- R^1 representa un grupo alquil C_1-C_6 - o cicloalquil C_3-C_5 -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 -, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$;
- R^2 representa un grupo seleccionado entre



R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo alquil C_1-C_3 ;

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

5 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(O)_2$, $-CH_2OP(O)_2$ o alquil C_1-C_3 , en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

10 R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) 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 ;

15 b) un grupo fenil-alquil C_1-C_3 , donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 , halo-alquil C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ;

c) un grupo heteroaril-alquil C_1-C_3 , donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 , halo-alquil C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 ;

20 R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-;

R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_3 , bencilo, o

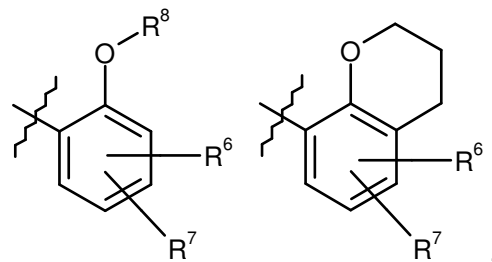
25 R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

30 R^1 representa un grupo alquil C_1-C_6 , en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



35 R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo;

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

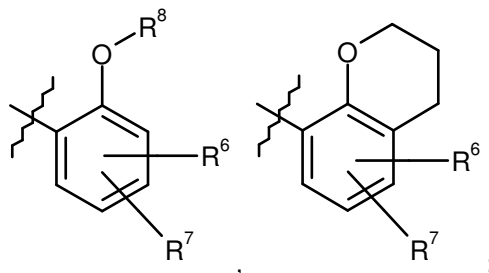
R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo

de flúor o átomo de cloro;
 R^8 representa un grupo alquil C_1-C_3 ;
 R^9 representa un grupo alquil C_1-C_3 , un grupo bencilo, o trifluorometilo;
 R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_2 ;

5 y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que
 10 R^2 representa un grupo seleccionado entre

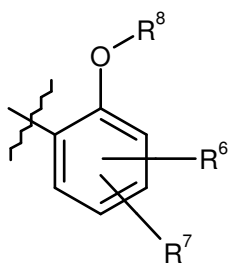


R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
 15 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;
 R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro;
 R^8 representa un grupo alquil C_1-C_3 ;
 R^9 representa un grupo alquil C_1-C_3 , un grupo bencilo, o trifluorometilo;
 20 R^{10} , R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_2 ;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En una forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_3 ;
 25 R^2 representa un grupo



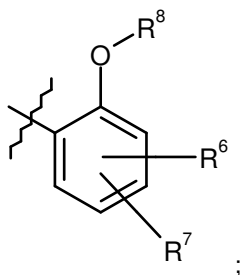
R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 R^5 representa un átomo de hidrógeno;
 30 R^6 representa un átomo de flúor;
 R^7 representa hidrógeno;
 R^8 representa un grupo metilo;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En una forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de
 35 fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃-;

R² representa un grupo



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

5 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(O)R⁹;

R⁶ representa hidrógeno, para-fluoro, o para-cloro, donde para hace referencia al punto de unión de R² al resto de la molécula;

R⁷ representa hidrógeno;

10 R⁸ representa un grupo metilo;

R⁹ representa un grupo trifluorometilo;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

15 R¹ representa un grupo metilo o etilo;

R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;

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

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

20 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;

25 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, 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 que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

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

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

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

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

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

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo,

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

25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil 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 que consiste en hidroxilo o alcoxi C₁-C₆-.

30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₄-, cicloalquil 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 que consiste en hidroxilo o alcoxi C₁-C₃-.

En una forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₅-,

35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂.

En una forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₅-,

40 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con 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 que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-, -NH₂, -OP(O)(OH)₂.

45 En otra forma de realización preferida la presente invención hace referencia 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 que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con 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,

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, o *terc*-butilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas.

10 En una forma de realización preferida la presente invención hace referencia 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 que consiste en hidroxilo o -OP(O)(OH)₂.

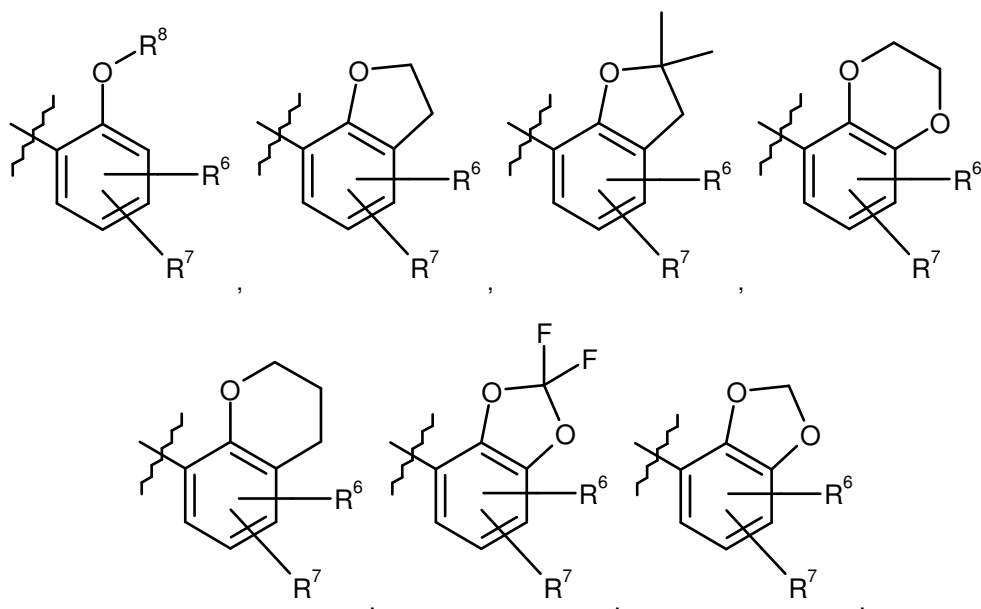
15 En una forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo metilo.

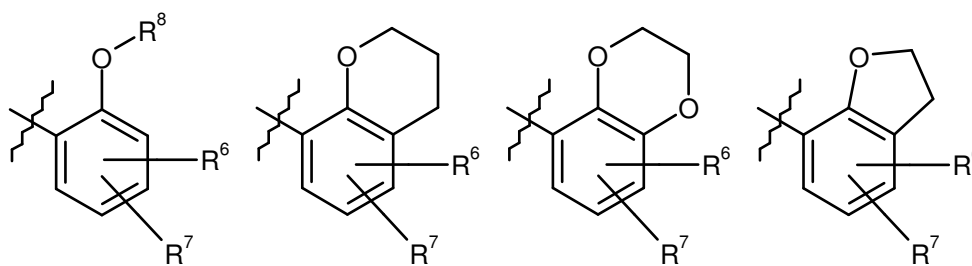
En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo metilo o etilo.

20 En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que R¹ representa un grupo etilo.

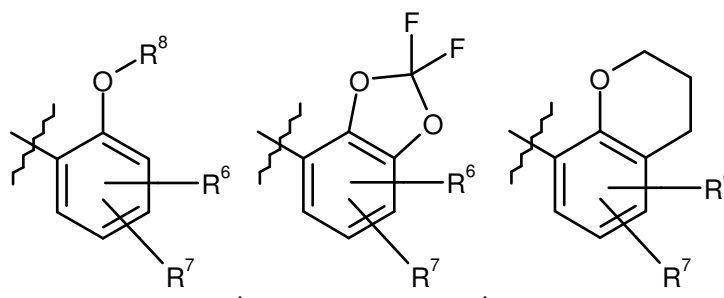
En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



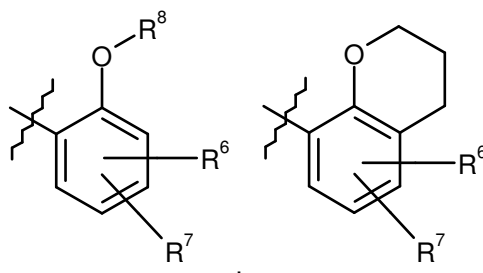
25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



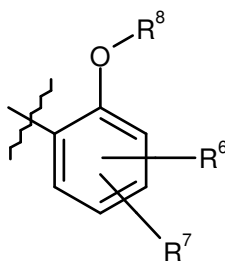
En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



5 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa



10 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo.

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

15 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo halo-alquil C₁-C₃- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo fluoro-alquil C₁-C₃- y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo alquil C₁-C₃-, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 10 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 15 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo o trifluorometilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 20 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con 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-.
- 25 En otra forma de realización la invención se relaciona con 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 forma de realización la invención se relaciona con 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-.
- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo halo-alquilo C₁-C₃.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃.
- 35 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃.
- 40 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo alquil C₁-C₃- o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo fluoro-alquilo C₁-C.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃.
- 45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, o un grupo alquilo C₁-C₃.
- 50 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo.
- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo.
- 10 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo o trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo.
- 15 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, flúor, o cloro.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor o cloro.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 20 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de cloro.
- 25 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de cloro.
- 30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ 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-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con 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-.
- 35 En otra forma de realización la invención se relaciona con 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-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, flúor o cloro.
- 40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor o cloro.
- En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.
- 45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 5 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 10 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 20 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 25 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂ o alquil C₁-C₃-,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas.

- 35 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂ o alquil C₁-C₃-,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o aminas cíclicas.

- 40 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, metilo.

- 45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, metilo.

- 50 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂.

- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂.
- En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.
- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano o -C(O)OR⁹.
- 10 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)OR⁹.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa -C(O)OR⁹.
- 15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa -C(O)NR¹⁰R¹¹.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa -C(O)R⁹.
- 20 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciano.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)R⁹.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.
- 25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, C₁-C₃-alquilo, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor o alcoxi C₁-C₃-.
- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre a hidrógeno o átomo de flúor.
- 35 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa hidrógeno, para-fluoro, o para-cloro, donde para hace referencia al punto de unión de R² al resto de la molécula, y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa para-fluoro, donde para hace referencia al punto de unión de R² al resto de la molécula, y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- 40 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor, y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con 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-.
- 45 En otra forma de realización la invención se relaciona con 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-.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con 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 forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de cloro.

- 10 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa hidrógeno, para-fluoro, o para-cloro, donde para hace referencia al punto de unión de R² al resto de la molécula.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa para-fluoro, donde para hace referencia al punto de unión de R² al resto de la molécula.

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

- 20 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de flúor.

- 25 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de cloro.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

- 30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquienil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 35 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

- 45 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 50 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquienil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil-, alquil C₁-C₃-,

alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil C₃-C₆-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil C₃-C₆-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno.

10 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil 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-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₃-.

15 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre metilo, (²H₃)metilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo metilo.

20 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo metilo o etilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo etilo.

25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, C₁-C₃-alcoxi, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-.

30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ 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 que consiste en fluoro, cloro, hidroxil, -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-.

35 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -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-.

40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -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-.

45 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -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 forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -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 forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, dialquilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-

alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, C₁-C₃-alcoxi.

10 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, dialquilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

20 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

35 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

45 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

50 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

55 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-.

55

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

10 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

20 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-alquil C₁-C₂-, donde el grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

35 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo piridilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-CH₂-, donde el grupo piridilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, -fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-CH₂-, donde el grupo piridilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno o alcoxi C₁-C₃-.

50 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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-.

55 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo C₃-C₆-cicloalquil-CH₂-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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-.

- 5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo ciclohexil-CH₂- o ciclopentil-CH₂-, donde el grupo ciclohexilo o ciclopentilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre fluoro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, trifluorometilo, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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-.
- 10 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heterociclil-CH₂-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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-.
- 15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 20 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, o un grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.
- 35 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, C₁-C₃-haloalquilo, grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-.
- 40 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre C₁-C₃-alquil- que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, bencilo, o trifluorometilo.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo trifluorometilo.
- 45 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o
- 50

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo

5 en el que dicho grupo alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

10 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, bencilo, o R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂-.

15 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o a alquil C₁-C₆-.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo,

20 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

25 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, bencilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂-.

30 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo,

35 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, bencilo.

40 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂-.

45 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de los compuestos de fórmula (I), anteriormente.

5 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de los compuestos de fórmula (I) que exhibe una menor CI₅₀ respecto a CDK9 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 1a descrito a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

10 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una menor CI₅₀ respecto a CDK9 a alta concentración de ATP en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 1b descrito a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

15 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una mayor selectividad a favor de CDK9 respecto a CDK2 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo a los procedimientos 1a (CDK9) y 2 (CDK2) descritos a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

20 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una mayor actividad antiproliferativa en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 3 descrito a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una solubilidad acuosa, por ejemplo, en agua a pH 6,5, en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 4 descrito a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

25 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una mayor permeabilidad aparente de Caco-2 (P_{app} A-B) a través de monocapas celulares de Caco-2 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 5 descrito a continuación en la sección de Materiales y Procedimientos.

30 Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, más abajo.

Las combinaciones de dos o más de las formas de realización mencionadas anteriormente son especialmente muy preferidas.

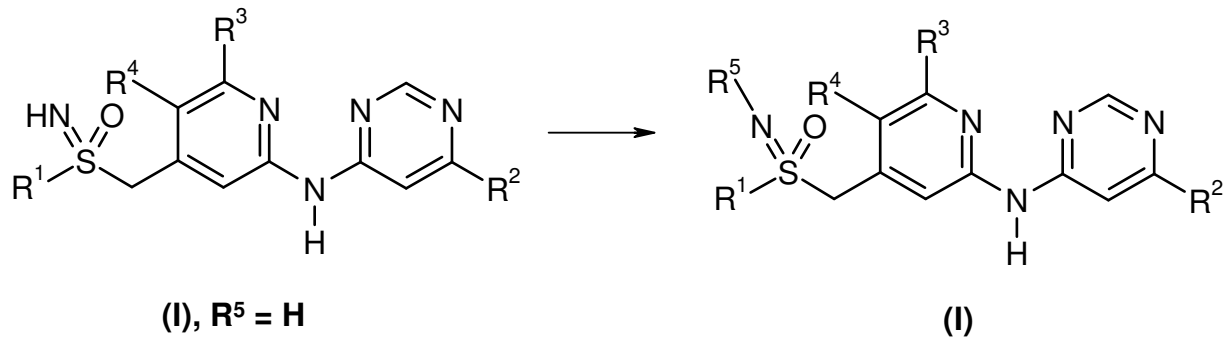
En particular, los sujetos preferidos de la presente invención son los compuestos:

- 35
- (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - (rac)-N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina;
 - N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - 40 - (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - (rac)-N-{4-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina,

45 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

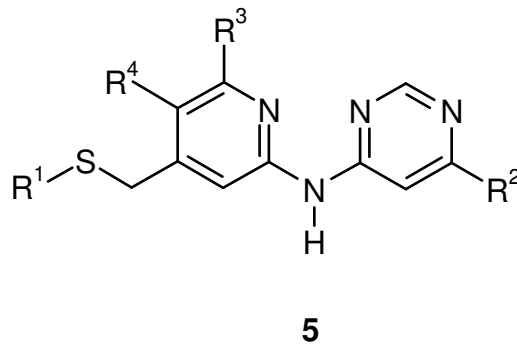
Las definiciones mencionadas anteriormente de radicales que han sido detallados en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a productos finales de fórmula (I) y, análogamente, a los materiales de partida o intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

50 La invención adicionalmente se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo a la invención, en el cual sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (I), en la que R⁵ representa hidrógeno, se hacen reaccionar con agentes adecuados para dar sulfoximinas N-funcionalizadas de fórmula (I), en la que R⁵ es como se define para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, pero es diferente de hidrógeno,

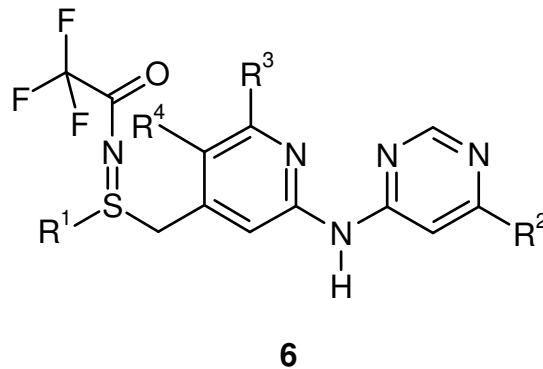


y en cuyo procedimiento los compuestos resultantes son opcionalmente, si es apropiado, convertidos con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

5 Los compuestos de fórmula (6), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la presente invención, se preparan haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (5), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la presente invención,



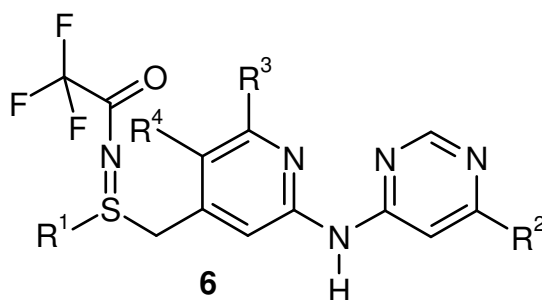
con trifluoroacetamida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de una sal alcalina de *tert*-butanol en un éter cíclico como un disolvente, para dar compuestos de fórmula (6),



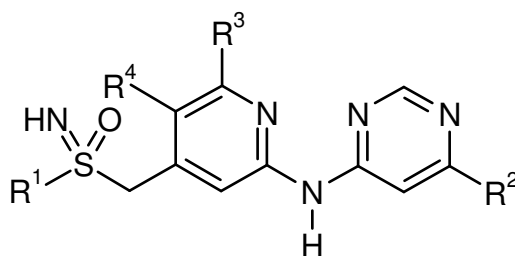
10

y en cuyo procedimiento los compuestos resultantes son opcionalmente, si es apropiado, convertidos con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en cuyo procedimiento los compuestos de fórmula (6),



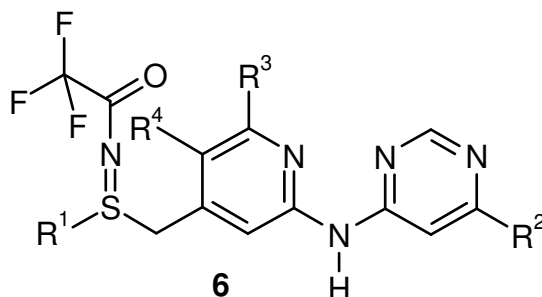
- 5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la presente invención, se oxidan con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de fórmula C₁-C₂-C(O)-alquilo C₁-C₂ como disolvente, seguido, si el grupo trifluoroacetilo presente en los compuestos de fórmula (6) no ha sido retirado por clivaje durante el proceso de oxidación mencionado anteriormente, por la retirada de dicho grupo trifluoroacetilo por tratamiento del intermedio resultante con una base adecuada en un disolvente alcohólico, para dar compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno,



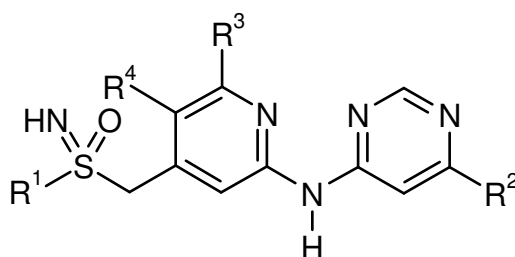
(I); R⁵ = H

- 10 y en cuyo procedimiento los compuestos resultantes son opcionalmente, si es apropiado, convertidos con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en cuyo procedimiento los compuestos de fórmula (6),

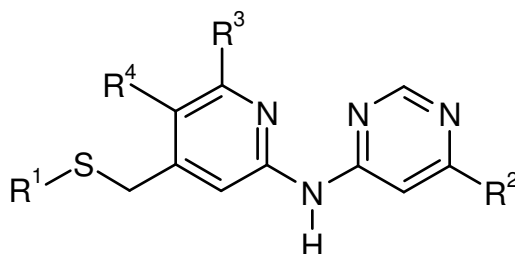


- 15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la presente invención, son oxidados con un oxidante en base a peroxomonosulfato en un disolvente seleccionado de un alcohol alifático de fórmula alquil C₁-C₃-OH, agua y N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, para dar los compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno,

(I); R⁵ = H

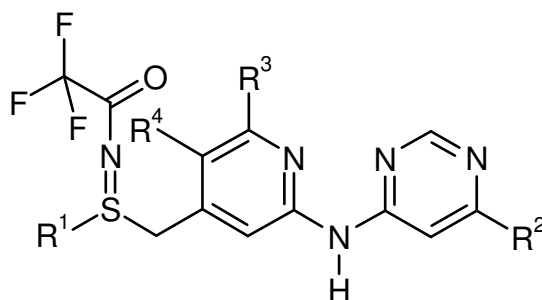
y en cuyo procedimiento los compuestos resultantes son opcionalmente, si es apropiado, convertidos con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

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



5

se hacen reaccionar con trifluoroacetamida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de una sal alcalina de *tert*-butanol en un éter cíclico como un disolvente, para dar compuestos de fórmula (6),



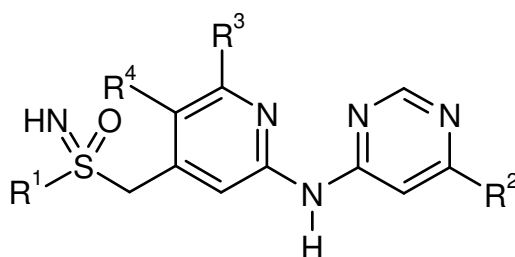
6

10

y en cuyo procedimiento posteriormente dichos compuestos de fórmula (6) son oxidados por un agente oxidante adecuado, seleccionado de una sal alcalina de ácido permangánico y un oxidante en base a peroxomonosulfato, en un disolvente seleccionado de una cetona alifática de fórmula C₁-C₂-C(O)-alquilo C₁-C₂, un alcohol alifático de fórmula alquil C₁-C₃-OH, agua y N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, para dar compuestos de

15

fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno,

(I); R⁵ = H

y en cuyo procedimiento los compuestos resultantes son opcionalmente, si es apropiado, convertidos con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención presentan un espectro de acción farmacológica y farmacocinética valioso, que no podría haber sido predicho.

Sobre la base de lo anterior, puede concluirse que son apropiados para usarlos como medicamentos, particularmente en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, tanto en los seres humanos como en los animales.

Dentro del ámbito de la presente invención, el término "tratamiento" abarca la profilaxis.

10 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a través de su acción como inhibidores de la CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos son útiles como inhibidores de la CDK9. Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una potencia particularmente elevada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual puede demostrarse a través del valor reducido de su CI₅₀ sobre el complejo de la CDK9 y la ciclina T1, que puede determinarse con un ensayo apropiado).

15 En el contexto de la presente invención, el valor de la CI₅₀ con relación a la CDK9 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección correspondiente. Preferentemente, este valor se determina de acuerdo con el procedimiento 1a (que es un ensayo para determinar la actividad de una quinasa sobre la CDK9/ciclina T1), que se describe en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

20 Sorprendentemente, fue posible comprobar que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos pueden inhibir selectivamente la CDK9, particularmente con relación a otras quinasas de proteínas dependientes de ciclinas, preferentemente en comparación con la CDK2. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como inhibidores selectivos de la CDK9.

25 Los compuestos de la presente invención, que presentan la fórmula general (I), pueden inhibir la CDK9 en mayor medida que la CDK2.

30 En el contexto de la presente invención, el valor de la CI₅₀ sobre la CDK2 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección correspondiente. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2 ("ensayo quinasa sobre la CDK2/ciclina E"), que se describe en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

35 Adicionalmente, en comparación a los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula general (I) muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones altas de ATP, que es demostrado por su bajo valor de CI₅₀ en el ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en ATP alto. Por lo tanto, estos compuestos tienen una menor probabilidad de ser desplazado por competición del bolsillo de unión de 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 a esta propiedad los compuestos de la presente invención particularmente tienen la capacidad de inhibir CDK9/CycT1 dentro de las células durante un período más largo de tiempo en comparación los clásicos inhibidores de quinasa competitivos de ATP. Esto aumenta la eficacia de la célula antitumoral a concentraciones séricas en disminución mediada por depuración farmacocinética del inhibidor después de la dosificación de un paciente o un animal.

40 En el contexto de la presente invención, el valor de CI₅₀ respecto a CDK9 a concentraciones altas de ATP puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección de procedimientos más abajo. Preferentemente, se determina de acuerdo al procedimiento 1b ("ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en ATP elevado") como se describe en

la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa en líneas celulares tumorales tal como HeLa preferentemente se determina de acuerdo al procedimiento 3. ("ensayo de proliferación") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) muestran sorprendentemente una solubilidad aumentada en agua a pH 6,5 en comparación a los compuestos descritos en la técnica anterior.

En el contexto de la presente invención la solubilidad en agua a pH 6,5 preferentemente se determina de acuerdo al procedimiento 4a. ("ensayo de solubilidad en matraz con agitación en equilibrio, solubilidad termodinámica en agua") como se describe en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tal como una permeabilidad aparente aumentada de Caco-2 (P_{app} A-B) a través de monocapas de células Caco-2, en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tal como una relación de salida disminuida (relación de salida = P_{app} B-A / P_{app} A-B) del compartimento basal al apical a través de las monocapas de células Caco-2, en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco-2 del compartimento basal al apical (P_{app} A-B) o la relación de salida (definida como la relación $((P_{app} B-A) / (P_{app} A-B))$) preferentemente se determinan de acuerdo al procedimiento 5. ("ensayo de permeación de Caco-2") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) no muestran inhibición significativa de la anhidrasa carbónica-1 o -2 (valores de CI_{50} mayores de 10 μ M) y por lo tanto muestran un perfil de efecto secundario mejorado en comparación a aquellos inhibidores de CDK descritos en la técnica anterior que contienen un grupo sulfonamida, el cual inhibe la anhidrasa carbónica-1 o -2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de la anhidrasa carbónica-1 y -2 preferentemente se determina de acuerdo al procedimiento 6. ("ensayo de anhidrasa carbónica") descrito en sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

En la presente invención también se describe el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, que presentan la fórmula general (I), en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, preferentemente de aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y más preferentemente de los trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o la expresión de la CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean agentes terapéuticos valiosos.

El término "tratar" o "tratamiento" tienen el significado habitual. Por lo tanto, hacen referencia, por ejemplo, a la gestión o el cuidado de un sujeto, en el contexto del combate, el alivio, la reducción o la mejora de una afección, de una enfermedad o de un trastorno, tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" abarcan los organismos que pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación o un trastorno asociado a una muerte celular programada (una apoptosis) reducida o insuficiente, y también abarcan aquellos organismos que podrían beneficiarse con la administración de un compuesto de acuerdo con la invención. Estos organismos pueden ser seres humanos o animales no humanos. En particular, los sujetos humanos pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación de las células o un estado asociado como los que se describen en el presente documento, o bien pueden hallarse en riesgo de contraerlo. El término "animales no humanos" abarca los vertebrados, por ejemplo, los animales mamíferos, tales como los primates no humanos, las ovejas, las vacas, los perros, los gatos y los roedores, por ejemplo, los ratones, así como los animales no mamíferos, tales como las aves, particularmente los pollos, los anfibios, los reptiles, etc.

La expresión "trastornos relacionados con la CDK9 o mediados por ella" abarcará aquellas enfermedades que están asociadas a la actividad de la CDK9 o aquellas enfermedades en las que participa la actividad de la CDK9, lo que abarca, por ejemplo, la hiperactividad de la CDK9, así como las afecciones que puedan estar presentes en combinación con estas enfermedades. Los ejemplos los trastornos que están relacionados con la CDK9 o que están mediados por ella abarcan los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de mutaciones en los genes que regulan la actividad de la CDK9, tales como LARP7, los genes de las proteínas HEXIM1 y 2 o el ARNnp 7sk, los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la

CDK9 como consecuencia de la activación de la CDK9/ciclina T y la ARN polimerasa II por proteínas de origen viral, tales como la proteína Tat del VIH o la proteína Tax del HTLV, y los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de diversas vías de señalización mitogénicas. La expresión "hiperactividad de la CDK9" hace referencia a una actividad enzimática de la CDK9 que se encuentra incrementada en comparación con la de las células normales no enfermas. También puede hacer referencia a una actividad de la CDK9 incrementada que da como resultado una proliferación indeseable de las células o una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Esta hiperactividad puede originarse en diversas mutaciones que provocan una activación constitutiva de la CDK9.

La expresión "trastorno hiperproliferativo" abarca aquellos trastornos en los que hay una proliferación indeseable o descontrolada de las células, lo que incluye aquellos trastornos en los que hay una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir o controlar (entre otras acciones) la división de las células y/o para producir la apoptosis. Un procedimiento posible puede comprender administrarle al sujeto que lo necesita, que puede ser un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o de una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno en cuestión.

En el contexto de esta invención, los trastornos hiperproliferativos incluyen, sin limitaciones, la psoriasis, los queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, la endometriosis, los trastornos en el esqueleto, los trastornos relacionados con la angiogénesis o con la proliferación de los vasos sanguíneos, la hipertensión pulmonar, los trastornos fibróticos, los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, los pólipos en el colon, la enfermedad poliquística de los riñones, la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y los tumores sólidos, tales como el cáncer de mama, el cáncer del tracto respiratorio, el cáncer de cerebro, el cáncer de los órganos reproductivos, el cáncer del tracto digestivo, el cáncer del tracto urinario, el cáncer de los ojos, el cáncer de hígado, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de tiroides, el cáncer de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también abarcan los linfomas, los sarcomas y las leucemias.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, sin limitaciones, los carcinomas invasivos de los conductos, los carcinomas invasivos de los lóbulos, los carcinomas in situ de los conductos, los carcinomas in situ de los lóbulos y los carcinomas en las mamas de los caninos o de los felinos.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células pulmonares pequeñas o no pequeñas, así como los adenomas bronquiales, los blastomas pleuropulmonares y los mesoteliomas. Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones, los gliomas en el tallo cerebral o en el hipotálamo, los astrocitomas cerebelares o cerebrales, los glioblastomas, los meduloblastomas, los ependimomas y los tumores en el neuroectodermo o en la glándula pineal.

Los tumores en los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de próstata y el cáncer de testículo. Los tumores en los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de endometrio, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de ovario, el cáncer de vagina, el cáncer de vulva y los sarcomas en el útero.

Los tumores en el tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, el cáncer de ano, el cáncer de colon, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer de vesícula biliar, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer de recto, el cáncer del intestino delgado, el cáncer de las glándulas salivales, los adenocarcinomas en las glándulas anales y los tumores en los mastocitos.

Los tumores en el tracto urinario incluyen, sin limitaciones, el cáncer de vejiga, el cáncer de pene, el cáncer de riñón, el cáncer de la pelvis renal, el cáncer de uréter, el cáncer de uretra y los cánceres papilares hereditarios y esporádicos en los riñones.

Los cánceres en los ojos incluyen, sin limitaciones, los melanomas intraoculares y los retinoblastomas.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, sin limitaciones, los carcinomas hepatocelulares (los carcinomas en las células del hígado, que pueden presentar o no variantes fibrolamelares), los colangiocarcinomas (que son carcinomas en los conductos biliares del hígado) y los colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células escamosas, los sarcomas de Kaposi, los melanomas malignos, los cánceres de piel que afectan a las células de Merkel, los cánceres de piel diferentes de los melanomas y los tumores en los mastocitos.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, sin limitaciones, el cáncer de laringe, el cáncer de hipofaringe, el cáncer de nasofaringe, el cáncer de orofaringe, el cáncer en los labios y en la cavidad oral, los cánceres que afectan a las células escamosas y los melanomas orales.

Los linfomas incluyen, sin limitaciones, los linfomas relacionados con el SIDA, los linfomas no Hodgkin, los linfomas cutáneos que afectan a las células T, los linfomas de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas en el sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, los sarcomas en los tejidos blandos, los osteosarcomas, los histiocitomas fibrosos malignos, los linfosarcomas, los rhabdomyosarcomas, las histiocitosis malignas, los fibrosarcomas, los hemangiosarcomas, los hemangiopericitomas y los leiomyosarcomas.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, la leucemia mieloide aguda, la leucemia linfoblástica aguda, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mielógena crónica y la leucemia que afecta a las células pilosas.

Con los compuestos y los procedimientos de la presente invención, es posible tratar determinados trastornos fibróticos relacionados con la proliferación, es decir, determinados trastornos que se caracterizan por la formación de

matrices extracelulares anormales, que incluyen la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis, la restenosis, la cirrosis hepática y los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, que abarcan enfermedades renales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes asociados a la microangiopatía trombótica, el rechazo de trasplantes y las glomerulopatías.

5 Otras afecciones en los seres humanos o en otros mamíferos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen el desarrollo de tumores, la retinopatía, lo que abarca la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de las venas de la retina, la retinopatía de la premadurez y la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumática, la psoriasis y los trastornos bulbosos asociados a la formación de ampollas subepidérmicas, lo que abarca el penfigoide bulboso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

10 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades en las vías aéreas o en los pulmones, enfermedades en el tracto gastrointestinal o enfermedades en la vejiga o en los conductos biliares.

Los trastornos que se mencionaron con anterioridad han sido bien caracterizados en los seres humanos, pero también ocurren con una etiología similar en otros animales, que incluyen otros mamíferos, y es posible tratarlos con las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina estable, la angina inestable, la angina de pecho, el edema angioneurótico, la estenosis en la válvula aórtica, los aneurismas aórticos, las arritmias, la displasia arritmogénica en el ventrículo derecho, la arteriosclerosis, las deformaciones arteriovenosas, la fibrilación atrial, el síndrome de Behcet, la bradicardia, las oclusiones cardíacas, la cardiomiopatia, la cardiomiopatia congestiva, la cardiomiopatia hipertrófica, la cardiomiopatia restrictiva, la estenosis en la carótida, las hemorragias en el cerebro, el síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, el complejo de Eisenmenger, las embolias debidas al colesterol, la endocarditis de origen bacteriano, la displasia fibromuscular, los defectos congénitos en el corazón, las enfermedades en el corazón, la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades en las válvulas del corazón, los ataques cardíacos, los hematomas epidurales, los hematomas subdurales, la enfermedad de Hippel-Lindau, la hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el síndrome hipoplásico en el ventrículo izquierdo del corazón, la hipotensión, la claudicación intermitente, la enfermedad isquémica del corazón, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome medular lateral, el prolapso de la válvula mitral con un intervalo QT largo, la enfermedad de Moyamoya, el síndrome de los nodos linfáticos mucocutáneos, el infarto de miocardio, las isquemias en el miocardio, la miocarditis, la pericarditis, las enfermedades en los vasos periféricos, la flebitis, la poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Sneddon, la estenosis, el síndrome de la vena cava superior, el síndrome X, la taquicardia, la arteritis de Takayasu, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la telangiectasia, la arteritis temporal, la tetralogía de Fallot, la tromboangiitis obliterante, la trombosis, la tromboembolia, la atresia en la válvula tricúspide, las várices en las venas, las enfermedades en los vasos, la vasculitis, el vasoespasmo, la fibrilación ventricular, el síndrome de Williams, las úlceras en las piernas, las trombosis en las venas profundas o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Se prefiere la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina, la angina de pecho, las arritmias, las enfermedades cardiovasculares, las cardiomiopatías, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la restenosis, la estenosis, la trombosis o la arteriosclerosis.

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

45 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mieloide aguda.

50 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un procedimiento para tratar y/o prevenir los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

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 a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mieloide aguda.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (I), junto con al menos uno o más principios activos adicionales.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "combinación farmacéutica" hace referencia a una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (I) y que cumple la función de un principio activo, con al menos otro principio activo, con ingredientes adicionales, vehículos, diluyentes y/o disolventes o sin ellos.

10 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (I), en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" hace referencia a una formulación galénica que comprende al menos un agente con actividad farmacéutica combinado con al menos un ingrediente adicional, un vehículo, un diluyente y/o un disolvente.

15 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con el uso de las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de agentes farmacéuticos individuales o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, de manera tal que la combinación no provoque efectos colaterales inaceptables. Esta combinación farmacéutica puede comprender una sola forma de dosificación con un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional pueden encontrarse en su propia forma de dosificación. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) y el agente terapéutico adicional pueden administrarse al paciente en una sola forma de dosificación oral, que puede ser una tableta o una cápsula. Como alternativa, cada agente puede administrarse en su propia forma de dosificación.

25 Cuando se empleen formas de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y los uno o más agentes terapéuticos adicionales podrán administrarse de una manera esencialmente simultánea (es decir, al mismo tiempo) o en momentos separados (por ejemplo, de manera consecutiva).

30 En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinaciones únicas o separadas con otros agentes antitumorales, que pueden ser agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes que pueden usarse en terapias hormonales, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de la camptotecina, inhibidores de quinasas, fármacos dirigidas, anticuerpos, interferones, modificadores de las respuestas biológicas, compuestos antiangiogénicos u otras fármacos antitumorales. Con relación a lo anterior, a continuación, se proporciona una lista no limitativa de diversos ejemplos de agentes secundarios que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención:

- 35
- Los agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, los N-óxidos de mostazas de nitrógeno, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el tiotepa, la ranimustina, la nimustina, la temozolomida, la altretamina, la apaziquona, la brostalicina, la bendamustina, la carmustina, la estramustina, la fotemustina, la glufosfamida, la mafosfamida, la bendamustina y el mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, sin limitaciones, el cisplatino, el carboplatino, el eptaplatino, el lobaplatino, el nedaplatino, el oxaliplatino y el satraplatino.

40

 - Los antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, el metotrexato, los ribósidos de 6-mercaptopurinas, la mercaptopurina, el 5-fluorouracilo, que puede usarse solo o en combinación con leucovorina, el tegafur, la doxifluridina, el carmofur, la citarabina, el octofosfato de citarabina, la enocitabina, la gemcitabina, la fludarabina, la 5-azacitidina, la capecitabina, la cladribina, la clofarabina, la decitabina, la eflornitina, la etinilcitudina, el arabinósido de citosina, la hidroxiurea, el melfalán, la nelarabina, el nolatrexed, la ocosfita, el premetrexed de disodio, la pentostatina, el pelitrexol, el raltitrexed, la triapina, el trimetrexato, la vidarabina, la vincristina y la vinorelbina.

45

 - Los agentes que pueden usarse en las terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, el exemestano, el lupron, el anastrozol, el doxercalciferol, el fadrozol, el formestano, los inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, los inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa, tales como el acetato de abiraterona, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como el finasteride y el epristeride, los antiestrógenos, tales como el citrato de tamoxifeno y el fulvestrante, el trelstar, el toremifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno, el letrozol, los antiandrógenos, tales como la bicalutamida, la flutamida, la mifepristona, la nilutamida y el casodex, las antiprogesteronas y las combinaciones de éstos.

50

 - Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis, por ejemplo, las epotilonas, tales como la sagopilona, la ixabepilona o la epotilona B, la vinblastina, la vinflunina, el docetaxel y el paclitaxel.

55

 - Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, la aclarubicina, la doxorubicina, el amonafide, el belotecano, la camptotecina, la 10-hidroxycamptotecina, la 9-aminocamptotecina, el diflomotecano, el irinotecano, el topotecano, la edotecarina, la epimbicina, el etopósido, el exatecano, el gimatecano, el lurtotecano, la mitoxantrona, la pirambicina, la pixantrona, el rubitecano, el sobuzoxano, el

60

taflupósido y las combinaciones de éstos.

- Los agentes que actúan sobre el sistema inmune incluyen los interferones, tales como el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a y el interferón gamma-n1, y otros agentes para potenciar el sistema inmune, tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, el filgrastim, el lentinano, el sizofilano, TeraCys, el ubenimex, la aldesleuquina, el alemtuzumab, BAM-002, la dacarbazina, el daclizumab, la denileuquina, el gemtuzumab, la ozogamicina, el ibritumomab, el imiquimod, el lenograstim, la vacuna contra los melanomas de Corixa, la vacuna contra los melanomas de Merial, el molgramostim, el sargramostim, la tasonermina, la tecleruquina, la timalasina, el tositumomab, la vimlizina, el epratuzumab, el mitumomab, el oregovomab, el pentumomab y Provenge.
- Los modificadores de las respuestas biológicas abarcan aquellos agentes con los cuales pueden modificarse los mecanismos de defensa de los organismos vivos y aquellos agentes con los cuales pueden modificarse parámetros biológicos como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células que constituyen los tejidos, en cuyo caso pueden conferirles actividad antitumoral. Estos agentes incluyen, por ejemplo, la krestina, el lentinano, el sizofirano, el picibanil, ProMune y el ubenimex.
- Los compuestos antiangiogénicos incluyen, sin limitaciones, la acitretina, el aflibercept, la angiostatina, la aplidina, el asentar, el axitinib, la recentina, el bevacizumab, el brivanib, el alaninat, el cilengtide, la combretastatina, DAST, la endostatina, el fenretinide, la halofuginona, el pazopanib, el ranibizumab, el rebimastat, el removab, el revlimid, el sorafenib, el vatalanib, la escualamina, el sunitinib, el telatinib, la talidomida, la ukraina y la vitaxina.
- Los anticuerpos incluyen, sin limitaciones, el trastuzumab, el cetuximab, el bevacizumab, el rituximab, el ticilimumab, el ipilimumab, el lumiliximab, el catumaxomab, el atacicept, el oregovomab y el alemtuzumab.
- Los inhibidores del VEGF, tales como, por ejemplo, el sorafenib, DAST, el bevacizumab, el sunitinib, la recentina, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el brivanib, el alaninato, el vatalanib, el pazopanib, el ranibizumab y Palladia.
- Los inhibidores del EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib y Zactima.
- Los inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, el lapatinib, el tratuzumab y el pertuzumab.
- Los inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, el temsirolimus, el sirolimus, la rapamicina y el everolimus.
- inhibidores de c-Met;
- inhibidores de PI3K y de AKT;
- inhibidores de las CDK, tales como la roscovitina y el flavopiridol.
- Los inhibidores de los puntos de verificación en el ensamblaje de los husos y los agentes antimitóticos dirigidos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la PLK, los inhibidores de Aurora (por ejemplo, la hesperadina), los inhibidores de las quinasas que se encuentran en los puntos de verificación y los inhibidores de KSP.
- Los inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, el panobinostat, el vorinostat, MS275, el belinostat y LBH589.
- inhibidores de HSP90 y de HSP70;
- inhibidores de los proteasomas, tales como el bortezomib y el carfilzomib.
- Los inhibidores de las quinasas de serina y treonina incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la MEK, (tales como RDEA 119), y los inhibidores de Raf, tales como el sorafenib.
- Los inhibidores de la farnesil transferasa incluyen, por ejemplo, el tipifarnib.
- Los inhibidores de las quinasas de tirosina incluyen, por ejemplo, el dasatinib, el nilotibib, DAST, el bosutinib, el sorafenib, el bevacizumab, el sunitinib, AZD2171, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el mesilato de imatinib, el brivanib, el alaninato, el pazopanib, el ranibizumab, el vatalanib, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib, el lapatinib, el tratuzumab, el pertuzumab, los inhibidores de c-Kit, Palladia y el masitinib.
- Agonistas de los receptores de la vitamina D.
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como, por ejemplo, el obatoclast, el oblimersen de sodio y el gosipol.
- Los antagonistas del conjunto de receptores que participan en la diferenciación número 20 incluyen, por ejemplo, el rituximab.
- Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen, por ejemplo, la gemcitabina.
- Los agonistas del receptor de los ligandos que inducen apoptosis 1 incluyen, por ejemplo, el mapatumumab.
- Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina incluyen, por ejemplo, rEV598, el xaliprode, el clorhidrato de palonosetrona, el granisetron, el zindol y AB-1001.
- Los inhibidores de las integrinas incluyen los inhibidores de la integrina alfa 5-beta 1, tales como E7820, JSM 6425, el volociximab, y la endostatina.
- Los antagonistas de los receptores de andrógenos incluyen, por ejemplo, el decanoato de nandrolona, la fluoximesterona, Android, Prost-aid, la andromustina, la bicalutamida, la flutamida, la apo-ciproterona, la apo-flutamida, el acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, el acetato de ciproterona y la nilutamida.
- Los inhibidores de la aromatasas incluyen, por ejemplo, el anastrozol, el letrozol, la testolactona, el exemestano, la aminoglutetimida y el formestano.
- También pueden usarse diversos inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz.
- Otros agentes anticancerosos incluyen, por ejemplo, la alitretinoína, el ampligén, el atrasentan, el bexaroteno, el bortezomib, el bosentan, el calcitriol, el exisulind, la fotemustina, el ácido ibandrónico, la miltefosina, la mitoxantrona, la l-asparaginasa, la procarbazona, la dacarbazina, la hidroxycarbamida, la pegaspargasa, la pentostatina, el tazaroteno, el velcade, el nitrato de galio, la canfosfamida, la darinaparsina y la tretinoína.

Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con una terapia con radiación y/o con diversas intervenciones quirúrgicas.

Generalmente, el uso de los agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con los compuestos o las composiciones de la presente invención logrará.

- 5 (1) La obtención de una eficacia superior en el contexto de la reducción del crecimiento de los tumores, o incluso la retirada de los tumores, en comparación con el resultado que podría obtenerse con la administración de cualquiera de los agentes por separado.
- (2) La posibilidad de administrar cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos.
- 10 (3) La puesta en práctica de un tratamiento quimioterapéutico que pueda ser bien tolerado por el paciente, con menos complicaciones farmacológicas que las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado o con cualquier otra combinación.
- (4) La obtención de un espectro de tratamiento del cáncer más amplio en los mamíferos, especialmente en los seres humanos.
- (5) La obtención de una frecuencia de respuesta más elevada entre los pacientes tratados.
- 15 (6) La obtención de una supervivencia más prolongada entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales.
- (7) La demora del progreso de los tumores.
- (8) La obtención de una eficacia y una tolerabilidad al menos tan buenas como las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado, o en comparación con cualquier otra combinación posible.

20 Además, los compuestos de fórmula (I) pueden usarse, por sí solos o en composiciones, en la investigación, en el diagnóstico, como herramientas de referencia en diversos análisis o con fines semejantes bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar una acción sistémica y/o local. En este contexto, es posible administrarlos por una vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, ótica o a través de la conjuntiva, o bien en forma de implantes o estents.

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

Cuando se recurre a una administración oral, pueden emplearse formas de administración como las que se describen en los antecedentes técnicos, con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse rápidamente, de manera directa y/o en formas modificadas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas cristalinas, amorfas y/o disueltas, por ejemplo, en forma de tabletas, que pueden descomponerse rápidamente en la cavidad oral (donde las tabletas pueden estar recubiertas o no, y donde los recubrimientos pueden ser recubrimientos entéricos, con los cuales puede efectuarse una administración demorada, o pueden ser recubrimientos insolubles, con los cuales puede controlarse la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención), películas, que pueden estar combinadas con obleas o liofilizados, cápsulas (que pueden ser cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

Puede recurrirse a una administración parenteral sin pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal e intralumbar) o con pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea e intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen las preparaciones inyectables y las infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles, entre otros.

Otras formas de administración apropiadas incluyen, por ejemplo, los inhaladores y los nebulizadores, que pueden usarse en la administración por inhalación, las gotas, las soluciones y las atomizaciones, que pueden usarse en la administración por vía nasal, las tabletas, las películas, las obleas y las cápsulas, que pueden usarse en la administración por vía lingual, sublingual o bucal, los supositorios, que pueden usarse en la administración por vía rectal, las preparaciones que pueden administrarse por vía ocular o por vía ótica, las cápsulas que pueden administrarse por vía vaginal, las suspensiones acuosas, por ejemplo, las lociones o las mezclas agitadas, las suspensiones lipofílicas, los ungüentos, las cremas, los sistemas terapéuticos transdérmicos, que incluyen los yesos, la leche, las pastas, las espumas, los polvos, los implantes y los dispositivos intraluminales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse en las formas de administración que se mencionaron con anterioridad. Para prepararlos, es posible mezclarlos con coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Estos coadyuvantes incluyen, entre otros, los vehículos (por ejemplo, la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los disolventes (por ejemplo, los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes o los agentes humectantes (por ejemplo, el dodecil sulfato de sodio o el oleato de polioxisorbitan), los aglutinantes (por ejemplo, la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (por ejemplo, la albúmina), los estabilizadores (por ejemplo, los antioxidantes, tales como el ácido ascórbico), los colorantes (por ejemplo, los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro) y los agentes para enmascarar

el sabor y/o el aroma.

La presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente en combinación con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, y su uso en las aplicaciones que se enumeraron con anterioridad.

5 Cuando los compuestos de la presente invención han de ser administrados en forma de fármacos en los seres humanos o en los animales, es posible usarlos por sí solos o en forma de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden contener, por ejemplo, entre 0,1 % y 99,5 % (más preferentemente entre 0,5 % y 90 %) del principio activo, que puede estar combinado con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

10 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de acuerdo con la invención, que pueden presentar la fórmula general (I), y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, para lo cual puede recurrirse a procedimientos conocidos por aquellos versados en la técnica.

15 Los niveles de dosificación y la duración de la administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención podrán modificarse con el objeto de administrar una cantidad que sea apropiada para obtener la respuesta terapéutica deseada en el paciente que se desee tratar, y para que adicionalmente no se produzcan efectos tóxicos.

Materiales y Procedimientos

20 Los valores porcentuales que se proporcionan en los ensayos y los ejemplos a continuacións son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario. Asimismo, las partes son partes en peso. Las proporciones entre los disolventes, las proporciones de las diluciones y los datos relacionados con la concentración de las soluciones que solamente comprenden líquidos se basan en el volumen.

Los ejemplos se probaron en ensayos biológicos específicos, en una o más ocasiones. Cuando se los sometió a más de un análisis, los datos informados son los valores promedio o los valores de la mediana, en la que

- 25 • El valor promedio, que también se conoce como la media aritmética, es la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de análisis realizados.
- El valor de la mediana es el valor del medio en el grupo de los valores ordenados de manera ascendente o descendente. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

30 Los ejemplos se sintetizaron en una o más ocasiones. Cuando se los sintetizó más de una vez, los datos de los ensayos biológicos son los valores promedio o los valores de la mediana, que se calcularon sobre la base de los datos que se obtuvieron cuando se analizó cada lote de compuestos.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos pueden determinarse in vitro de acuerdo con los ensayos y los procedimientos que se describen a continuación.

35 1a. Ensayo quinasa con la CDK9/ciclina T1:

La actividad de inhibición de la CDK9/ciclina T1 de los compuestos de la presente invención se determinó usando el ensayo basado en la TR-FRET que se describe a continuación.

40 Se adquirió una CDK9 y una ciclina T1 humanas completas y marcadas con His, que habían sido expresadas en células de insectos y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con Ni-NTA, en Invitrogen (cat. n.º PV4131). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

45 En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se añadieron 2 µl de una solución del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitolo 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22 °C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 50 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22 °C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones

típicas fueron de aproximadamente 1 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó a 22 °C durante 1 h para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas, pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0 %, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes, pero no la enzima, que representó una inhibición de 100 %. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 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 fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la CI_{50} se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando software local.

1b. Ensayo quinasa con la CDK9/CycT1 en ATP elevado

Se cuantificó la actividad inhibitoria de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención en una concentración alta de ATP después de la preincubación de la enzima y compuestos de prueba empleando el ensayo de TR-FRET para CDK9/CycT1 como se describe en los siguientes párrafos.

Se compraron CDK9 y CycT1 humanas de longitud completa recombinantes marcadas con His, expresadas en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad a Ni-NTA, en Invitrogen (Cat. No PV4131). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó el péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C terminal forma amida) el cual se adquirió, por ejemplo, de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo se cargaron con pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 cavidades de volumen reducido negras (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en solución amortiguadora de ensayo acuosa [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 1,0 mM, Nonidet-P40 0,01 % (volumen en volumen) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la unión preliminar de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa por el agregado de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM, que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 2 mM) y sustrato (1,67 µM, que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 1 µM) en la solución amortiguadora de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo por el agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, no. de producto AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina 0,2 % (peso en volumen) en 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 hora a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medida de la transferencia de energía de resonancia del Quelado con Eu a la estreptavidina-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 de 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 otros componentes del ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 µM y 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, series de diluciones preparadas separadamente antes del ensayo en el nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriales de 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y se calcularon los valores de CI_{50} por ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación propio.

2a. Ensayo quinasa con la CDK2/ciclina E

La actividad de inhibición de la CDK2/ciclina E de los compuestos de la presente invención se determinó usando el ensayo basado en la TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

5 Se adquirieron proteínas de fusión recombinantes que comprendían la GST y la CDK2 humana y la GST y la ciclina E humana, que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con glutatión y sefarosa, en ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

10 Para el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se añadieron 2 µl de una solución del complejo de la CDK2 y la ciclina E en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22 °C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22 °C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK2 y la ciclina E se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

25 La mezcla resultante se incubó a 22 °C durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas, pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0 %, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes, pero no la enzima, que representó una inhibición de 100 %. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 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 fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la Cl₅₀ se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando software local.

2b. Ensayo de quinasa con la CDK2/CycE en ATP elevado:

Se cuantificó la actividad inhibitoria de CDK2/CycE de compuestos de la presente invención en adenosina-tri-fosfato (ATP) 2 mM empleando el ensayo de TR-FRET para CDK2/CycE (TR-FRET = transferencia de energía de fluorescencia con resolución temporal) como se describe en los siguientes párrafos.

45 Se compraron proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad con glutatión-sefarosa, de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C terminal en forma de amida) que pudo comprarse, por ejemplo, de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

50 Para el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma) y la mezcla se incubó a 22 °C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución ATP (3,33 mM, que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 2 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22 °C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo

de CDK2/CycE se ajustó en base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de aproximadamente 15 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET [estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia], un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo anti IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM (Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, como alternativa se puede usar el anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Terbio-criptato de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y 0,2 % (peso en volumen) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó a 22 °C durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelador con Eu a la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 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 fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la CI_{50} se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación propio.

3. Ensayo de la proliferación

Se plaquearon células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor cervical humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón a células no pequeñas, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC n.º 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormona, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistentes a multifármaco, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) en una densidad de 5.000 células por cavidad (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células por cavidad (NCI-H460, HeLa), 2.500 células por cavidad (A2780), 1.500 células por cavidad (Caco-2), o 1.000 células por cavidad (B16F10) en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 200 µl de sus respectivos medios de crecimiento suplementados con 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa equivalente a 0 %) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción a continuación), mientras que el medio de las otras placas fue cambiado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se añadieron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM y un intervalo de entre 0,001 y 10 µM; la concentración final del disolvente, el sulfóxido de dimetilo, fue de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino, para lo cual las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 %, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristalino al 0,1 % (con un pH de 3,0). Después de someter las células coloreadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiéndolo los valores medidos a una normalización en función de la extinción en la placa de control equivalente a 0 % y la extinción en las células sin tratar (0 µM), equivalente a 100 %. Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Se sembraron células de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 no adherentes (DSMZ ACC 554) en una densidad de 5.000 células por cavidad en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 100 µl de medio de crecimiento suplementado con 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega), a la vez que se añadieron 50 µl de medio conteniendo el compuesto de prueba a las cavidades de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo entre 0,001 y 10 µM y controles de DMSO; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5 %). Se evaluó la viabilidad celular después de una exposición de 72 horas con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega). Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros de datos de medida que fueron normalizados a células tratadas con vehículo (DMSO) (=100 %) y lecturas de medidas tomadas inmediatamente antes de la exposición al compuesto (=0 %).

4. Ensayo de solubilidad en matraz con agitación en equilibrio:

4a) Solubilidad termodinámica en agua

Se determinó la solubilidad termodinámica de compuestos en agua por un procedimiento en matraz con agitación en equilibrio (véase, por ejemplo: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Se preparó una solución saturada del fármaco y la solución se mezcló durante 24 horas para asegurar que se alcanzara el equilibrio. La solución se centrifugó para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en solución usando una curva de calibración estándar. Para preparar la muestra, se pesaron 2 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 ml. Se añadió 1 ml de amortiguador fosfato pH 6,5. La suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se centrifugó la solución. Para preparar la muestra para la calibración estándar, se disolvieron 2 mg de la muestra sólida en 30 ml de acetonitrilo. Después del sonicado se diluyó la solución con agua hasta 50 ml. Se cuantificaron la muestra y los estándares por HPLC con detección en UV. Para cada muestra se hicieron dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Se hicieron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl) para el estándar.

Condiciones cromatográficas:

Columna de HPLC:	Xterra EM C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm
Volumen de inyección:	Muestra: 3x5 µl y 3x50 µl Estándar: 5 µl, 10 µl, 20 µl
Flujo:	1,5 ml/min
Fase móvil:	gradiente ácido: A: agua / TFA al 0,01 % B: Acetonitrilo / TFA al 0,01 % 0 min → A al 95 % B al 5 % 0 a 3 minutos → A al 35 % B al 65 %, gradiente lineal 3 a 5 minutos → A al 35 % B al 65 %, isocrático 5 a 6 minutos → A al 95 % B al 5 %, isocrático
Detector UV:	longitud de onda cercana al máximo de absorción (entre 200 y 400 nm)

Las áreas de inyecciones de la muestra y estándar así como el cálculo del valor de solubilidad (en mg/l) se determinaron con el uso de un programa de computación para HPLC (Waters Empower 2 FR).

15 4b) Solubilidad termodinámica en solución amortiguadora de citrato a pH 4

Se determinó la solubilidad termodinámica mediante un procedimiento de recipiente agitado en equilibrio [Literatura: Edward H. Kerns and Li Di (2008) Solubility Methods en: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, p276-286. Burlington, MA: Academic Press].

20 Se preparó una solución saturada del fármaco y se mezcló la solución durante 24 h para asegurarse que se ha alcanzado el equilibrio. La solución se centrifugó para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en solución usando una curva estándar de calibración.

25 Para preparar la muestra, se pesó 1,5 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 ml. Se añadió 1 ml de solución amortiguadora de citrato a pH 4. Se puso la suspensión en un agitador y se mezcló durante 24 horas a temperatura ambiente. Se centrifugó la solución después de eso. Para preparar la muestra para la calibración estándar, se disolvieron 0,6 mg de muestra sólida en 19 ml de acetonitrilo/agua 1:1. Después de sonicar, se llevó la solución a 20 ml con acetonitrilo/agua 1:1.

Se cuantificaron la muestra y los estándares por HPLC con detección UV. Para cada muestra se hicieron dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Se hicieron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl) para el estándar.

30 Químicos:

Solución amortiguadora de citrato a pH 4 (MERCK Art. 109435; 1 L consistente en 11,768 g de ácido cítrico, 4,480 g de hidróxido de sodio, 1,604 g de cloruro de hidrógeno)

Las condiciones cromatográficas fueron como sigue a continuación:

Columna de HPLC:	Xterra EM C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm
Volumen de inyección:	Muestra: 3x5 µl y 3x50 µl Estándar: 5 µl, 10 µl, 20 µl
Flujo:	1,5 ml/min
Fase móvil:	gradiente ácido: A: agua / TFA al 0,01 % B: Acetonitrilo / TFA al 0,01 % 0 min: 95 % de A 5 % de B 0-3 min: 35 % de A 65 % de B, gradiente lineal 3-5 min: 35 % de A 65 % de B, isocrático 5-6 min: 95 % de A 5 % de B, isocrático

(continuación)

Detector UV: longitud de onda cerca del máximo de absorción (entre 200 y 400 nm)

Las áreas de inyecciones de muestras y del estándar, así como también el cálculo del valor de solubilidad (en mg/l) se determinaron mediante el uso del programa de la HPLC (Waters Empower 2 FR).

- 5 Las áreas de las inyecciones de las muestras y del estándar, así como también el cálculo del valor de solubilidad (en mg/l) se determinaron usando el programa de la HPLC (Waters Empower 2 FR).

5. Ensayo de permeación de Caco-2

- 10 Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por cavidad sobre placas de 24 cavidades, de $0,4 \mu\text{m}$ de tamaño de poro, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 1 % de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina (GIBCO) y 1 % de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5 % de CO_2 . El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de conducir el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por una solución amortiguadora de transporte de hepes-carbonato sin FCS (pH 7,2). Para evaluar la integridad de la monocapa se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER). Los
- 15 compuestos de prueba se predisolvieron en DMSO y se añadieron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de $2 \mu\text{M}$ en solución amortiguadora de transporte. Se tomaron muestras antes y después de 2 hs de incubación a 37°C de ambos compartimentos. El análisis del contenido de compuesto se efectuó después de una precipitación con metanol mediante análisis por LC/EM/EM. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A \rightarrow B) y basolateral a apical (B \rightarrow A). La permeabilidad aparente se calculó usando la
- 20 siguiente ecuación:

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

- 25 Donde Vr es el volumen de medio en la cámara de recepción, Po es el área o altura del pico medida para el fármaco de prueba en la cámara donante a $t=0$, S es el área de superficie de la monocapa, P2 es el área pico medida para la fármaco de prueba en la cámara aceptora después de 2 hs de incubación, y t es el tiempo de incubación. La relación del flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo el valor de Papp B-A por el valor de Papp A-B. Además se calculó la recuperación de compuesto. Se usaron los siguientes compuestos de referencia para la clasificación de la clase de permeabilidad: Antipirina, Pirazosina, Verapamil, Fluvastatina, Cimetidina, Ranitidina, Atenolol, Sulfasalazina.

6. Ensayo de anhidrasa carbónica

- 30 El principio del ensayo se basa en la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato por la anhidrasa carbónica (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), con subsiguiente determinación fotométrica del producto marcador 4-nitrofenolato a 400 nm por medio de un fotómetro espectral de 96 canales.

- 35 Se pipetearon $2 \mu\text{l}$ de los compuestos de prueba, disueltos en DMSO (100 veces la concentración final), en un intervalo de concentración entre 0,03 y $10 \mu\text{mol/L}$ (final), por cuadruplicado a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos que contenían el disolvente sin los compuestos de prueba se usaron como valores de referencia (1. Pocillos sin anhidrasa carbónica para corrección de la hidrólisis no enzimática del sustrato y 2. Pocillos con anhidrasa carbónica para la determinación de la actividad de la enzima no inhibida).

- 40 Se pipetearon $188 \mu\text{l}$ de solución amortiguadora 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.ºC4396)] con el objetivo de determinar la inhibición de anhidrasa carbónica-1 o 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica-2 [=anhidrasa carbónica humana 2 (Sigma, n.ºC6165)] para medir la inhibición de la anhidrasa carbónica 2, en los pocillos de la placa de microtitulación. La reacción enzimática se largó con el agregado de $10 \mu\text{l}$ de la solución de sustrato (1 mmol/L de 4-nitrofenil acetato (Fluka n.º4602), disuelto en acetonitrilo anhidro (concentración final de sustrato: $50 \mu\text{mol/L}$). Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se midió la absorción
- 45 por fotometría a una longitud de onda de 400 nm. La inhibición enzimática se calculó después de normalizar los valores medidos por la absorción de las reacciones en los pocillos sin enzima (= 100 % de inhibición) y por la absorción de las reacciones en los pocillos con enzima no inhibida (= 0 % de inhibición). Se determinaron los valores de CI_{50} por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa propio de la compañía.

Ejemplos Preparativos

50 Síntesis de compuestos

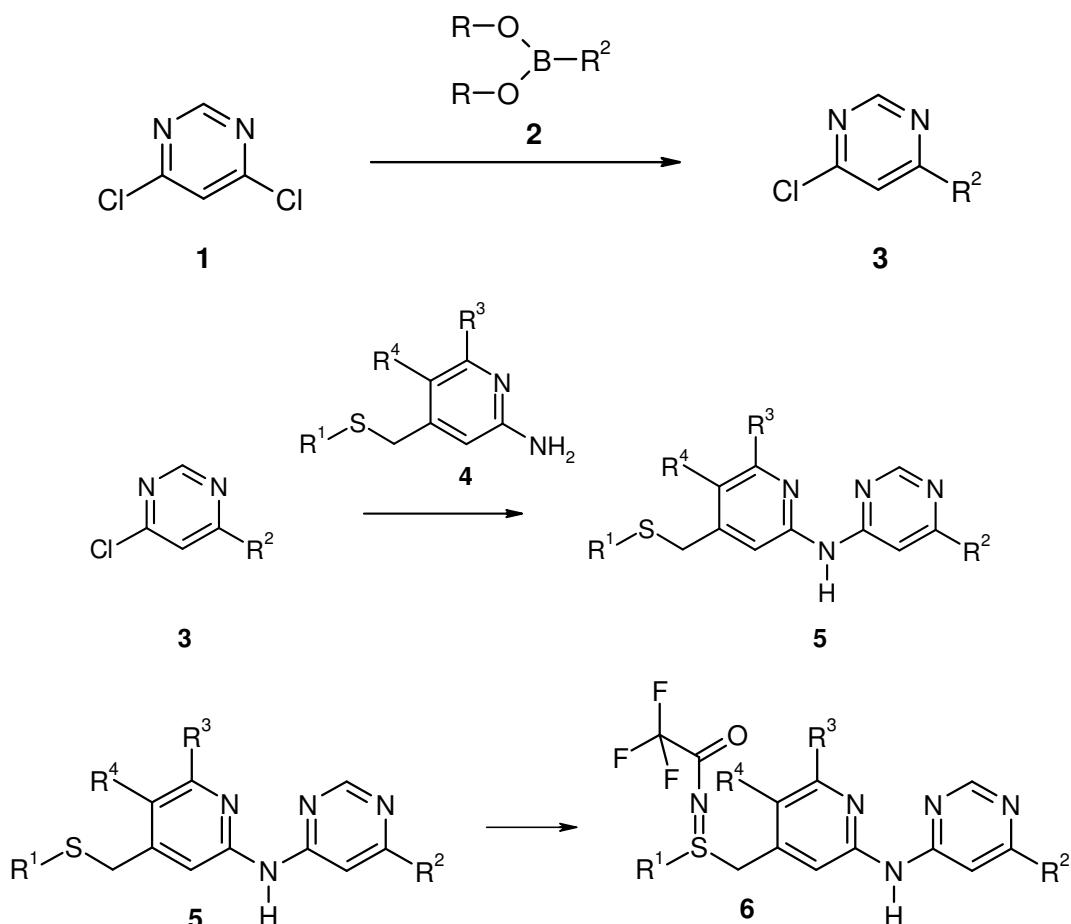
La síntesis de los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de acuerdo a la presente invención preferentemente se lleva a cabo de acuerdo a las secuencias sintéticas generales, que se muestran en los Esquemas 1 a 4. Además de dichas rutas que se describen a continuación, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos objetivo, de acuerdo con el conocimiento común general de una persona experta en la materia de la

síntesis orgánica. El orden de las transformaciones que se ejemplifican en los siguientes Esquemas por lo tanto no tiene la intención de ser limitante, y los pasos de síntesis apropiados de los diferentes esquemas se pueden combinar para formar secuencias adicionales de síntesis. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y/o R^5 se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas.

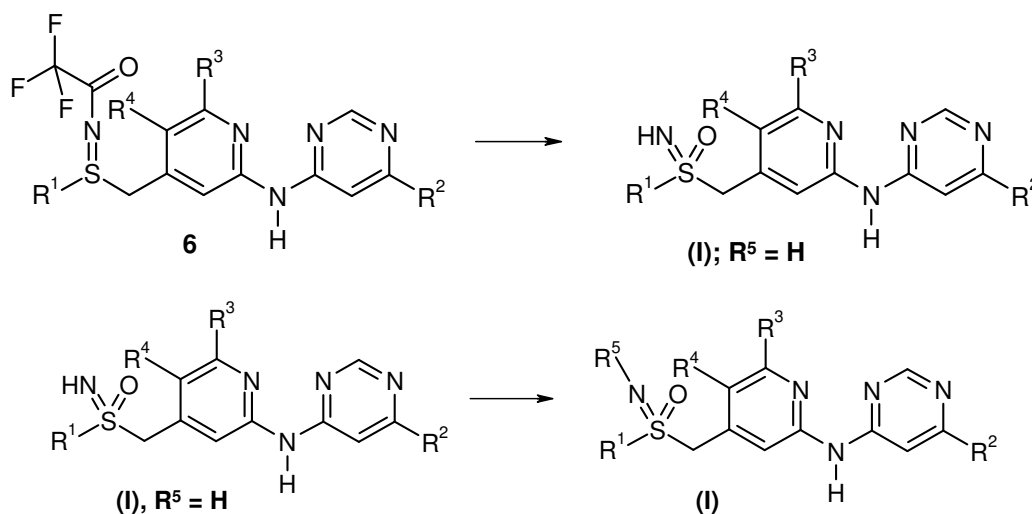
5 Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, clivaje de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, sustitución u otras reacciones conocidas por una persona experta en la materia. Estas transformaciones incluyen a las que introducen una funcionalidad que permite otras interconversiones de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y clivaje son bien conocidos por una persona experta en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes. Adicionalmente, es posible llevar a cabo dos o más pasos sucesivos sin llevar a cabo una purificación entre dichos pasos, por ejemplo, una reacción de "un recipiente", como es bien conocido por una persona experta en la materia.

15 La geometría del grupo sulfoximina hace a los compuestos de fórmula general (I) quirales. La separación de las sulfoximinas racémicas en sus enantiómeros se puede conseguir mediante procedimientos conocidos por una persona experta en la materia, preferentemente por medio de HPLC preparativa sobre fase estacionaria quiral.

20 El Esquema 1 ilustra una estrategia sintética preferida para los compuestos de fórmula general (I). En el primer paso, se hace reaccionar 4,6-dicloropirimidina (n.º CAS: 1193-21-1; **1**) con un derivado de ácido borónico R^2 -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 ($R = -H$) o un éster del ácido borónico, por ejemplo, su éster de isopropilo ($R = -CH(CH_3)_2$), preferentemente un éster derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).



25



Esquema 1

La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo, por catalizadores de Pd(0) como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilideneacetona)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 preferentemente se lleva a cabo 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 de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

(revisión: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias que se citan en la misma).

La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente (es decir aproximadamente 20 °C) y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas por arriba del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción preferentemente se completa después de entre 1 y 36 horas de tiempo de reacción.

En el segundo paso, 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 (4), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (5). Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por Paladio (para una revisión sobre 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).

Se prefiere el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones preferentemente se ejecutan en una atmósfera de argón entre 3 y 48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

Las piridin-2-aminas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por las personas con experiencia en la materia, por ejemplo, a partir de la correspondiente 4-hidroximetilpiridin-2-amina a través de la conversión del grupo hidroxilo contenido en la misma a un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguida por desplazamiento nucleofílico con un tiol de fórmula general (10). Si es necesario, el grupo amino presente en dicha 4-hidroximetilpiridin-2-amina se puede proteger con un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para grupos amino presentes en los análogos y los procedimientos para su introducción y retirada son bien conocidos para las personas con experiencia en la materia, véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts en: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^ª edición, Wiley (1999).

En el tercer paso, la iminación de un compuesto de fórmula (5) da la correspondiente sulfilimina de fórmula (6) (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., *Organic Letters*, 2004, 6, 1305; b) J. Krüger y col., WO 2012/038411). Dicha iminación se lleva a cabo por reacción de un compuesto de fórmula (5) con trifluoroacetamida y un oxidante adecuado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de una sal alcalina de *tert*-butanol, tal como *tert*-butóxido de sodio, en un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano y dioxano, o mezclas de los mismos, como disolvente.

La oxidación de la sulfilimina de fórmula (6) seguida por la desprotección del grupo trifluoroacetilo da la sulfoximina N-desprotegida de fórmula (I) (véase, por ejemplo: a) A. Plant y col., WO 2006/037945; b) J. Krüger y col., WO 2012/038411). Dicha oxidación se lleva a cabo por reacción de los compuestos de fórmula (6) con una sal alcalina

de ácido permangánico, tal como permanganato de potasio, en una cetona alifática de fórmula $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -alquil, tal como acetona, como disolvente. A menos que el grupo trifluoroacetilo presente en los compuestos de fórmula (6) se haya retirado por clivaje durante el proceso de oxidación que se mencionó previamente, el mismo se puede eliminar mediante tratamiento del intermedio resultante con una base adecuada, tal como un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente carbonato de potasio, en un alcohol adecuado, tal como un alcohol alifático alquil C_1-C_6-OH , preferentemente metanol.

Dicha oxidación también se lleva a cabo preferentemente por reacción de compuestos de fórmula (6) con un oxidante a base de peroxomonosulfato, tal como Oxone® (CAS No. 37222-66-5), en una mezcla de disolventes apropiados, tal como metanol / agua y según lo requieran las circunstancias DMF adicional, mientras que se controla el pH de la mezcla de reacción con solución acuosa de hidróxido de potasio para dar la sulfoximina N-desprotegida de fórmula (I) ($R^5 = H$).

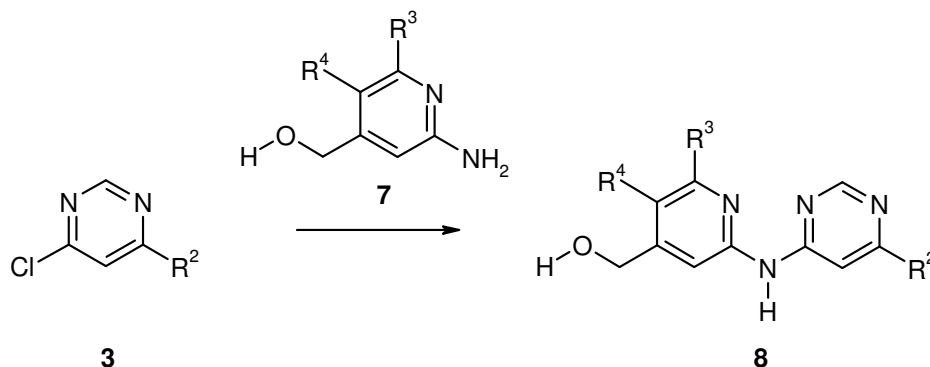
Las piridin-2-aminas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por las personas con experiencia en la materia, por ejemplo, a partir de la correspondiente 4-hidroximetilpiridin-2-amina a través de la conversión del grupo hidroxilo contenido en la misma a un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguido por desplazamiento nucleofílico con un tiol de fórmula general R^1-SH , en la que R^1 se define como se definió para el compuesto de fórmula general (I). Si es necesario, el grupo amino presente en dicha 4-hidroximetilpiridin-2-amina se puede proteger con un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para grupos amino presentes en los análogos y los procedimientos para su introducción y retirada son bien conocidos para las personas con experiencia en la materia, véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts en: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley (1999).

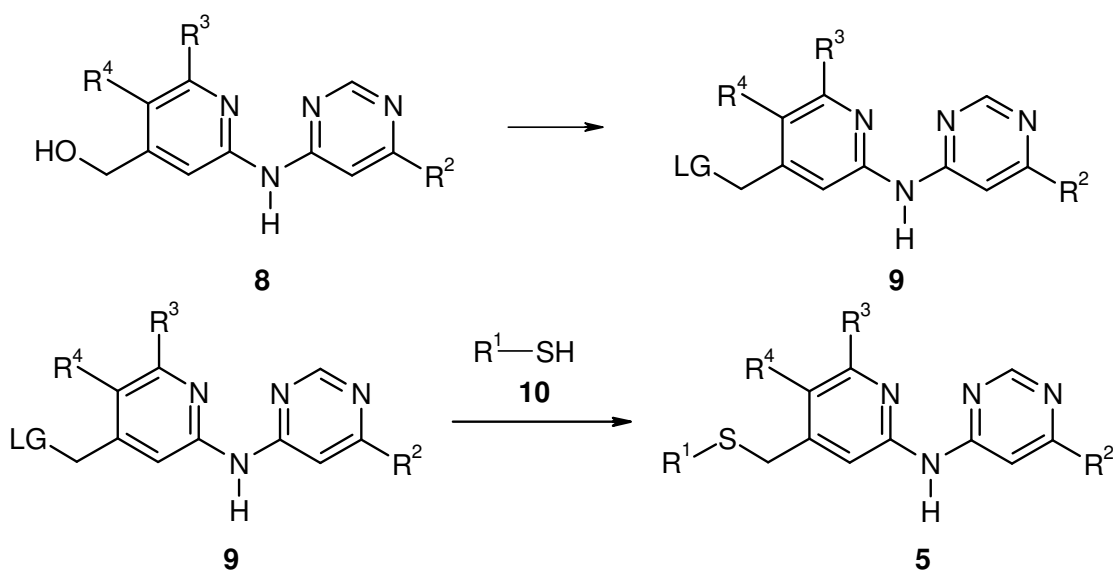
Los tioles de fórmula R^1-SH son conocidos por la persona experta en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

Las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (I) se pueden hacer reaccionar para dar derivados N-funcionalizados de fórmula (I). Existen múltiples procedimientos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas mediante funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

- Alquilación: véase, por ejemplo: a) U. Lücking y col., US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm y col., Synthesis 2009, 10, 1601.
- Acilación: véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm y col., Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm y col., Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Arilación: véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm y col., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm y col., Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm y col., J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lücking y col., WO2007/71455.
- Reacción con isocianatos: véase, por ejemplo: a) V.J. Bauer y col., J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson y col., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark y col., Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking y col., US2007/0191393.
- Reacción con sulfonilcloruros: véase, por ejemplo: a) D.J. Cram y col., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson y col., J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig y col., Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking y col., US2007/191393.
- Reacción con cloroformatos: véase, por ejemplo: a) P.B. Kirby y col., DE2129678; b) D.J. Cram y col., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss y col., Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking y col., WO2005/37800.
- Reacción con bromocianato: véase, por ejemplo: a) D.T. Sauer y col., Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; b) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 2951; c) U. Lücking y col., WO 2011/29537.

Una estrategia alternativa de síntesis para los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de acuerdo a la presente invención se describe en el Esquema 2.





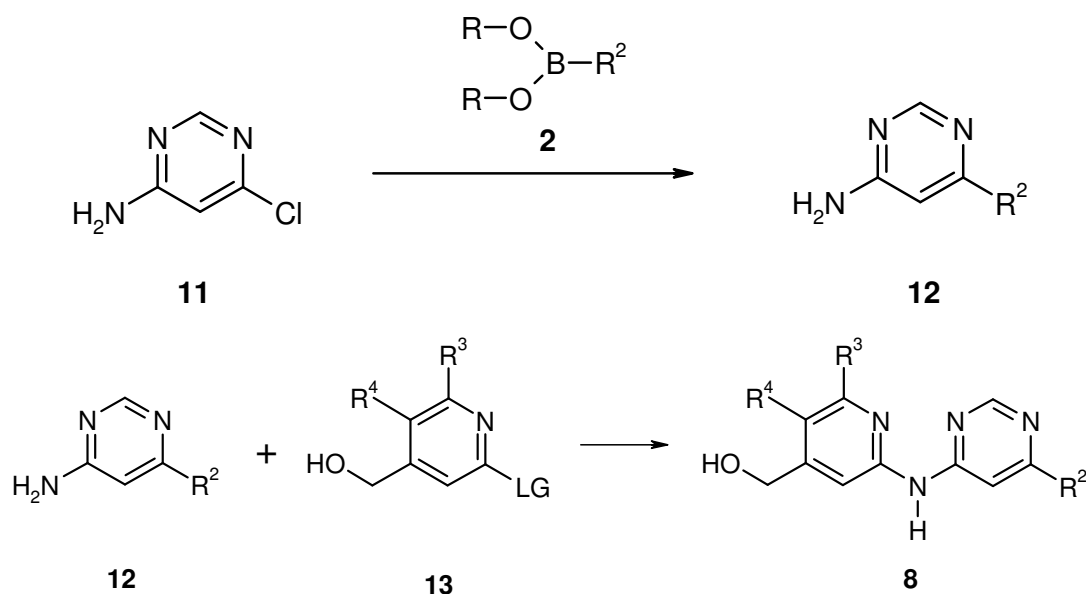
5 En el primer paso, un compuesto de fórmula (3), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una piridin-2-amina adecuada de fórmula (7), en la que R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (8). Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por Paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones preferentemente se ejecutan en una atmósfera de argón entre 3 y 48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite. Las piridin-2-aminas de fórmula (7) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por las personas con experiencia en la materia, por ejemplo, por reducción de los correspondientes ácidos carboxílicos o ésteres de los mismos.

10 En el segundo paso, un compuesto de fórmula (8), en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se convierte a un compuesto de fórmula (9), en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron 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 respectivas clorometil piridinas (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de las respectivas bromometil piridinas (LG = Br) es el uso de tetrabromometano y trifenilfosfano en DCM (véase, por ejemplo: Polla y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151).

15 En el tercer paso, un compuesto de fórmula (9) se convierte a un tioéster de fórmula (5), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con tioles adecuados de fórmula (10), en donde R^1 es como se definió para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas, rindiendo los correspondientes tioésteres de fórmula (5) (véase, por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519). Los tioles de fórmula (10) son conocidos por las personas con experiencia en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

20 En los pasos finales, el tioéster de fórmula (5) se convierte a la correspondiente sulfoximina de fórmula (I) como se describió en el Esquema 1.

30 Otra estrategia alternativa de síntesis para los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de acuerdo a la presente invención se describe en el Esquema 3.



5 En el primer paso, se hace reaccionar 6-cloropirimidin-4-amina (n.^o CAS: 5305-59-9; **11**) con un derivado de ácido borónico R^2 -B(OR)₂ de fórmula (**2**), en la que R^2 es como se definió para el compuesto de fórmula general (**I**), para dar un compuesto de fórmula (**12**). 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 derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

10 La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo, por catalizadores de Pd(0) como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilideneacetona)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(difenilfosfina)ferroceno]paladio.

15 La reacción preferentemente se lleva a cabo 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 de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

(revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias que se citan en la misma).

20 La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente (es decir aproximadamente 20 °C) y el punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas por arriba del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción preferentemente se completa después de entre 1 y 36 horas de tiempo de reacción.

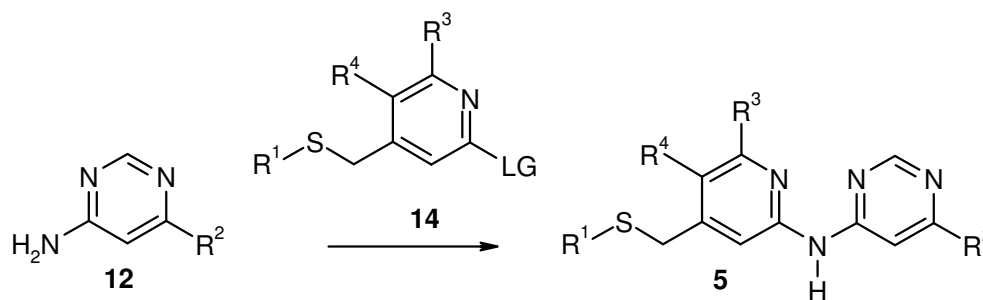
25 En el segundo paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (**12**), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (**I**), con una piridina adecuada de fórmula (**13**), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (**I**) y en donde LG representa un grupo saliente, tal como cloro o bromo, para dar un compuesto de fórmula (**8**). Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por Paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2^o ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

30 Se prefiere el uso descrito en el presente documento de tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones preferentemente se ejecutan en una atmósfera de argón entre 3 y 48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

35 En los pasos subsiguientes, el alcohol bencílico de fórmula (**8**) se convierte primero al correspondiente tioéter de fórmula (**5**) como se describió en el Esquema 2 y después se transforma a la correspondiente sulfoximina de fórmula (**I**) como se describió en el Esquema 1.

Los derivados de piridina de fórmula (**13**) son conocidos por las personas con experiencia en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

Otra estrategia alternativa de síntesis para los derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina de fórmula (**I**) de acuerdo a la presente invención se describe en el Esquema 4.



Esquema 4

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (12) con un derivado apropiado de piridina de fórmula (14), en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro, para dar un compuesto de fórmula (5). Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por Paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2° ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso descrito en el presente documento del aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y fosfato de potasio en tolueno y NMP. Las reacciones preferentemente se ejecutan en una atmósfera de argón entre 2 y 24 horas a entre 100 y 130 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

En los pasos finales, el tioéter de fórmula (5) se convierte a la correspondiente sulfoximina de fórmula (I) como se describió en el Esquema 1.

Los derivados de piridina de fórmula (14) se pueden preparar de acuerdo a procedimientos conocidos por las personas con experiencia en la materia, por ejemplo, por la conversión de un grupo halometilo al tioéter presente en el compuesto de fórmula (14) usando un tiol de fórmula (10), en donde R^1 es como se definió para el compuesto de fórmula general (I), de una forma similar como se describió previamente para las piridin aminas de fórmula (4) y para la conversión de los intermedios de fórmula (9) en los tioéteres de fórmula (5) del Esquema 2. Dichos precursores de halometil piridina son conocidos por las personas con experiencia en la materia y están disponibles en el mercado en ciertos casos.

Preparación de los compuestos:

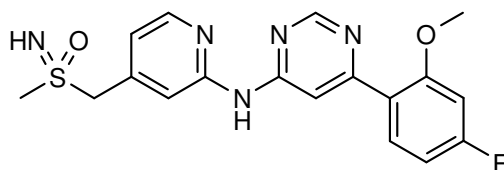
Las abreviaturas que se usan en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen a continuación son:

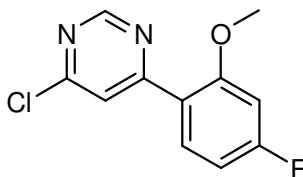
a (ancho); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); equiv. (equivalente); ES (electroatomizado); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido meta-cloroperoxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masa); NBS (N-bromosuccinimida), NMP (N-Metil-pirrolidin-2-ona); RMN (resonancia magnética nuclear); Oxone® (sal triple de $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$); p (penteto); Pd(dppf)Cl₂ complejo ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); q (cuarteto); TA (temperatura ambiente); s (singleto); sat. ac. (saturado acuoso); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (tripleto); trd (tripleto de dobletes).

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

Ejemplo 1:

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

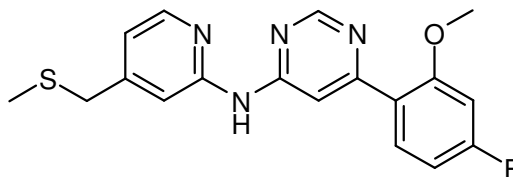


Preparación del Intermediario 1.1:**4-Cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina**

5 En una atmósfera de argón, una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (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)ferrocen]dicloropaladio (II) (2,74 g; 3,36 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución acuosa de carbonato de potasio 2 M (50 ml) y 1,2-dimetoxietano (101 ml) se agitó durante 150 minutos a 90 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa diluida de cloruro de sodio.

10 La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante 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).

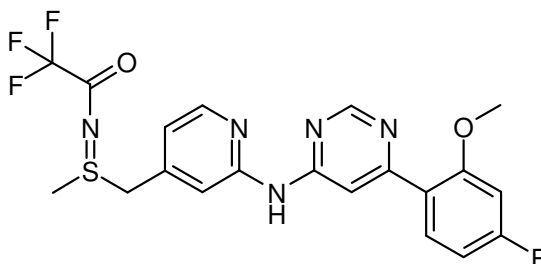
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 9,00 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.2:**15 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

20 Un lote con 4-cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (475 mg; 1,99 mmol), 4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (614 mg; 3,98 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (51 mg; 0,09 mmol) y carbonato de cesio (972 mg; 2,99 mmol) en dioxano (7,1 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27 mg; 0,03 mmol) en una atmósfera de argón y el lote se agitó en un tubo de presión cerrado durante 8 horas a 100 °C. Después de enfriar, se añadió más (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (17 mg; 0,03 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9 mg; 0,01 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó en un tubo de presión cerrado durante 14 horas a 100 °C.

25 Después de enfriar, el lote se diluyó con DCM y se filtró. Los sólidos se lavaron con DCM y los materiales filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (424 mg; 1,19 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (a, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

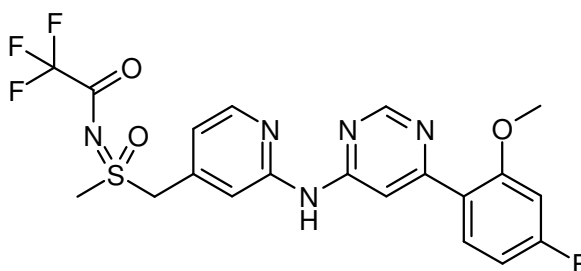
Preparación del Intermediario 1.3:**30 2,2,2-Trifluoro-N-[(2-[(6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il)amino]piridin-4-il)metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden] acetamida**

35 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (200 mg; 1,77 mmol) en THF (1,0 ml) por goteo a una solución de *tert*-butóxido de sodio (113 mg; 1,18 mmol) en THF (0,8 ml), de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de

1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (253 mg; 0,88 mmol) en THF (1,5 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina (420 mg; 1,18 mmol) en dioxano (10,0 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 75 minutos a 10 °C. El lote se diluyó con tolueno (2,0 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (149 mg; 1,18 mmol en 2,0 ml agua) de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. Se añadió una solución acuosa de cloruro de sodio y el lote se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 94:6) para dar el producto deseado (348 mg; 0,74 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,90 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.4:

2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}acetamida



Se añadió permanganato de potasio (230 mg; 1,46 mmol) a una solución en agitación de 2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ⁶-sulfaniliden}acetamida (340 mg; 0,73 mmol) en acetona (3,4 ml) a TA. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas, después se añadió permanganato de potasio (115 mg; 0,73 mmol) y se continuó la agitación a 50 °C. Después de 90 minutos, se añadió más permanganato de potasio (115 mg; 0,73 mmol) y se continuó la agitación a 50 °C. Después de 90 minutos, se añadió una solución de permanganato de potasio (230 mg; 0,146 mmol) en acetona (10 ml) y se continuó la agitación a 50 °C. Después de 7 horas, se añadió una solución de permanganato de potasio (115 mg; 0,73 mmol) en acetona (10 ml) y se continuó la agitación a 50 °C durante 4 horas.

Después de enfriar, el lote se filtró y el residuo se lavó con acetona. Los materiales filtrados combinados se concentraron. Se añadió MeOH (100 ml) y la mezcla se filtró. El material filtrado se concentró para dar el producto en bruto (180 mg) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del producto final:

Se añadió carbonato de potasio (29 mg; 0,21 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}acetamida en bruto (50 mg) en metanol (9 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 50 minutos antes de añadir agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM / 2-propanol (4:1) y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (11 mg; 0,03 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + NH ₃ al 0,2 % (32 %)
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-8 min B al 15-50 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	32 mg / 3 ml DMF/MeOH 2+1

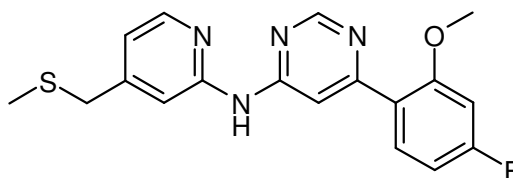
(continuación)

<i>Inyección:</i>	4 x 0,75 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de escaneo 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z
<i>Retención:</i>	5,05 - 5,58 min
<i>EM(ES+):</i>	m/z = 387

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,28 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,35 (a, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,87 (a, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 2,90 (s, 3H).

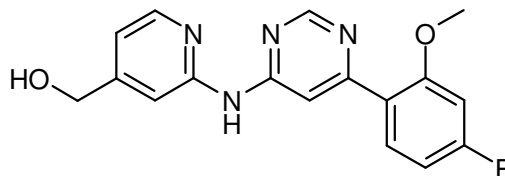
5 **Procedimiento alternativo para la preparación del Intermediario 1.2:**

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



Preparación del Intermediario 1.5:

10 (2-[[6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il)metanol



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-dimetil-9H-xanten-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(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (147 mg; 0,16 mmol) en una atmósfera de argón y el lote se agitó durante 5 horas a 100 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 93:7) para dar el producto deseado (97 mg; 0,30 mmol).

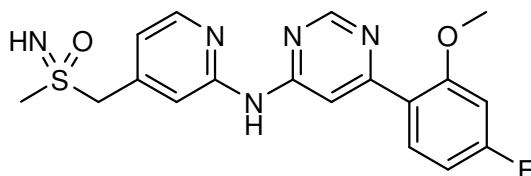
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,14 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,36 (tr, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,89 (s, 3H).

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

Se añadió cloruro de tionilo (80 mg; 0,66 mmol) por goteo 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 solución acuosa de bicarbonato de sodio y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar N-[4-(clorometil)piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina en bruto, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso. El residuo se volvió a disolver en EtOH (2,0 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió metantolato de sodio (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 solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 3:2) para dar el producto deseado (49 mg; 0,14 mmol).

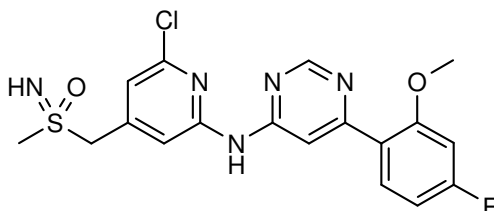
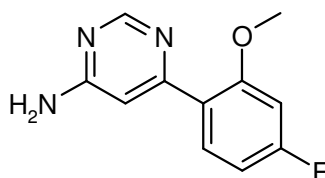
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

35

Ejemplo 2 y 3:**Enantiómeros de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

5 Se separó (rac)-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina (33 mg) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

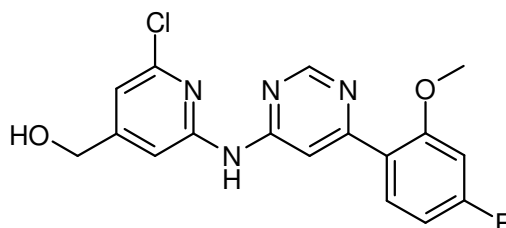
<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 µm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	CO ₂ / MeOH (+ DEA al 0,4 %) 6:4		
<i>Flujo:</i>	80 ml/min		
<i>Presión (salida)</i>	15 MPa (150 bar)		
<i>Temperatura:</i>	40 °C		
<i>Solución:</i>	33 mg / 2 ml DMF		
<i>Inyección:</i>	20 x 0,1 ml		
<i>Detección:</i>	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento
Ejemplo 2 Enantiómero 1	2,90 - 3,50	96	12 mg (0,03 mmol)
Ejemplo 3 Enantiómero 2	3,65 - 4,50	94	13 mg (0,03 mmol)

Ejemplo 4:**(rac)-N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina**10 **Preparación del Intermediario 4.1:****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'-bis-(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) (315 mg; 0,39 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución acuosa de carbonato de potasio 2M (5,8 ml) y 1,2-dimetoxietano (11,6 ml) se agitó durante 150 minutos a 90 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa diluida de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a acetato de etilo) para dar el producto deseado (636 mg; 2,90 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 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).

10 Preparación del Intermediario 4.2:

(2-Cloro-6-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il)metanol



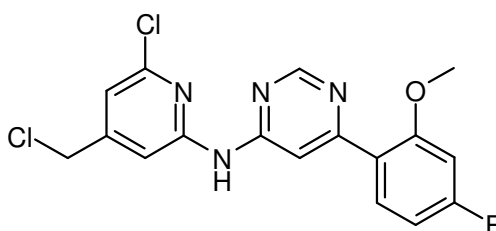
Un lote que contenía 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (500 mg; 2,28 mmol), (2,6-dicloropiridin-4-il)metanol (609 mg; 3,42 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (67 mg; 0,07 mmol) y carbonato de cesio (892 mg; 2,73 mmol) en dioxano (5,3 ml) se desgasificó usando argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (67 mg; 0,07 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó en un tubo de presión cerrado durante 8 horas a 100 °C. Después de enfriar, se añadió más (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (17 mg; 0,03 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (9 mg; 0,01 mmol) en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó en un tubo de presión cerrado durante 75 minutos a 100 °C.

Después de enfriar, el lote se diluyó con solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo / THF. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a acetato de etilo) para dar el producto deseado (321 mg; 0,89 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,47 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,51 (tr, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,91 (s, 3H).

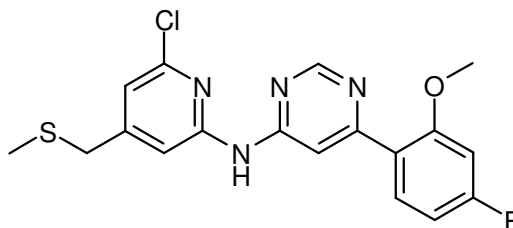
Preparación del Intermediario 4.3:

N-[6-Cloro-4-(clorometil)piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina



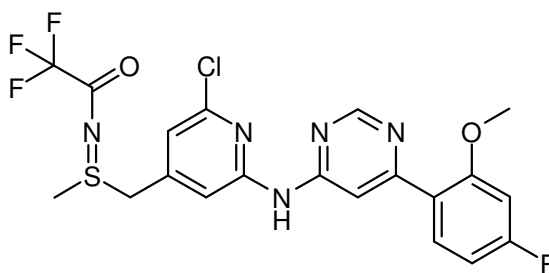
Se añadió cloruro de tionilo (289 mg; 2,43 mmol) por goteo a una solución en agitación de (2-cloro-6-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il)metanol (350 mg; 0,97 mmol) en DMF (10,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA. El lote se diluyó con acetato de etilo, se basificó débilmente con solución acuosa de bicarbonato de sodio y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa acuosa se extrajo dos veces (2x) con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto deseado (156 mg; 0,41 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,88 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 4.4:**N-[6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina**

Una solución acuosa de metantioato de sodio (21 %; 0,16 ml; Aldrich Chemical Company Inc.) se añadió a la solución en agitación de N-[6-cloro-4-(clorometil)piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (154 mg; 0,41 mmol) en acetona (4,9 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a TA antes de diluirse con una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50 %) para dar el producto deseado (98 mg; 0,25 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,88 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 4.5:**(rac)-N-[[2-Cloro-6-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida**

El Intermediario 4.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermediario 1.3 usando N-[6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il]-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,88 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

Preparación del producto final:

Una solución de permanganato de potasio (33 mg; 0,21 mmol) en acetona (1,1 ml) se añadió a una solución en agitación de (rac)-N-[[2-cloro-6-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (52 mg; 0,10 mmol) en acetona (0,5 ml) a TA. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche, antes de añadir una solución de permanganato de potasio (65 mg; 0,41 mmol) en acetona (2,2 ml) y se continuó la agitación a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar, el lote se filtró y el residuo se lavó con acetona y etanol. Los materiales filtrados combinados se concentraron.

El residuo se disolvió en MeOH (4,7 ml), se añadió carbonato de potasio (15 mg; 0,11 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 75 minutos a TA. El lote se diluyó con THF / acetato de etilo 3:1 y se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (3 mg; 0,01 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 % (99 %)
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-8 min B al 15-50 %

(continuación)

Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	49 mg / 2 ml DMF/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 1 ml
Detección:	DAD intervalo de escaneo 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z
Retención:	5,83 - 6,19 min
EM(ES+):	m/z = 421

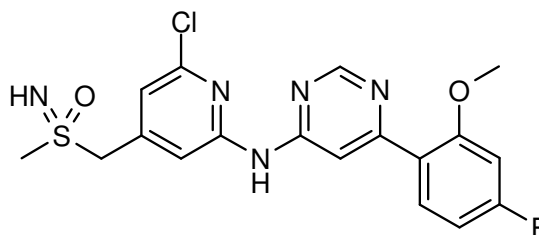
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,58 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 2,88 (s, 3H).

5 Preparación alternativa del producto final: (LUEK 4457-3)

Una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %) se añadió por goteo a una solución en agitación de (rac)-N-[[[2-cloro-6-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (575 mg; 1,15 mmol) en metanol (18,0 ml) y agua (8,0 ml) para ajustar el pH a 10,5. Se añadió Oxone® (599 mg; 0,97 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3,5 horas. Durante este tiempo, el pH se mantuvo entre 10-11, por adición por goteo de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %), de ser necesario. La mezcla se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con un exceso de DCM. El pH del material filtrado se ajustó a 6-7 usando una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (15 %). El material filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, seguida por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %). La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / etanol al 10 %) para dar el producto deseado (180 mg; 0,43 mmol).

Ejemplo 5 y 6:

Enantiómeros de N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina

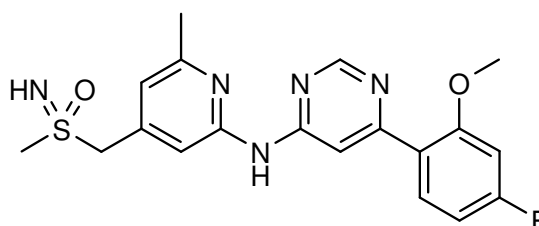


20 Se separó (rac)-N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (163 mg) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

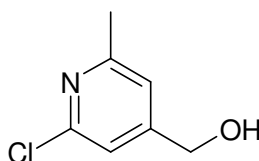
Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep, DLA, MWD, Prep FC
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm Nr.:021
Disolvente:	MeCN / Dietilamina 100:0,1 (v/v)
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	163 mg / 3,2 ml DMSO
Inyección:	8 x 0,4 ml
Detección:	UV 254 nm

(continuación)

	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento	Rotación óptica específica:
Ejemplo 5 Enantiómero 1	5,4 - 7,7 min	>99 %	61 mg (0,14 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = 9,44^\circ \pm 0,59^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20 °C).
Ejemplo 6 Enantiómero 2	8,4 - 10,6 min	97,1 %	64 mg (0,15 mmol)	$[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ \pm 1,32^\circ$ (DMSO, 589 nm, 20 °C).

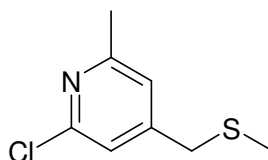
Ejemplo 7:**(rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

5

Preparación del Intermediario 7.1:**(2-Cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol**

10 A una solución en agitación de ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxílico (10,00 g; 55,4 mmol; Maybridge) en THF (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución de complejo borano-tetrahidrofurano en THF 1M (221,5 ml; 221,5 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, se añadió MeOH (22 ml) cuidadosamente a la mezcla agitada enfriando con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio (1N) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / EtOH

15 95:5) para dar el producto puro (7,24 g; 45,9 mmol).
RMN ¹H (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).

Preparación del Intermediario 7.2:**2-Cloro-6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridina**

20 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 por goteo 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).

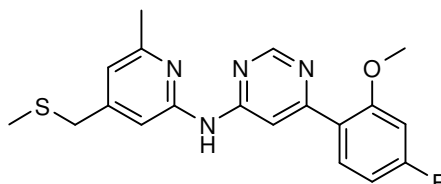
25 La 2-cloro-4-(clorometil)-6-metilpiridina en bruto (8,04 g) se disolvió en acetona (250 ml) y se añadió una solución acuosa de metantioato de sodio (21 %, 18,3 ml, 54,8 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) por goteo en agitación. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas antes de añadir solución acuosa de metantioato de sodio (21 %, 15,3 ml, 45,7 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Finalmente, se añadió más solución acuosa de metantioato de sodio (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 de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 20 %) para dar el producto deseado (7,05 g; 37,6 mmol).

5 RMN ¹H (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 Intermediario 7.3:

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

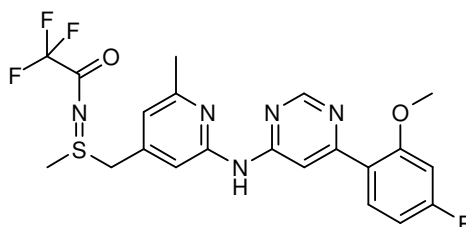


10 Una mezcla de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (1752 mg; 7,99 mmol, Intermediario 4.1), 2-cloro-6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (1000 mg; 5,33 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*terc*-butiléter (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 de potasio (5655 mg; 17,77 mmol) en tolueno (111 ml) y NMP (15 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C en un recipiente cerrado durante 4 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50 %) para dar el producto puro (1600 mg; 4,32 mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 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).

Preparación del Intermediario 7.4.:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]-6-metilpiridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida



25 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (687 mg; 6,07 mmol) en THF (2,8 ml) por goteo a una solución de *terc*-butóxido de sodio (389 mg; 4,05 mmol) en THF (3,4 ml), de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (868 mg; 3,04 mmol) en THF (3,4 ml) se añadió por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina (1500 mg; 4,05 mmol) en dioxano (6 ml) y THF (3,0 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 75 minutos a 10 °C. El lote se diluyó con tolueno (11,0 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (510 mg; 4,05 mmol en 11,0 ml agua) de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 20 % a 100 %) para dar el producto deseado (1310 mg; 2,72 mmol).

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,88 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (a, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,47 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Preparación del producto final:

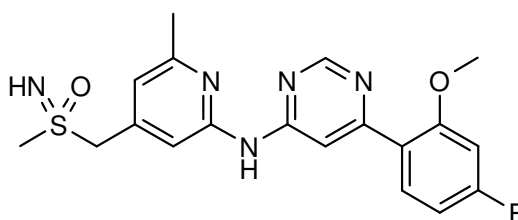
40 Una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %) se añadió por goteo a una solución en agitación de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]-6-metilpiridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida (400 mg; 0,83 mmol) en metanol (50 ml) y agua (25 ml) para ajustar el pH a 10,5. Se añadió Oxone® (434 mg; 0,71 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 45 minutos. Durante este tiempo, el pH se mantuvo entre 10-11, por

adición por goteo de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %), de ser necesario. La mezcla se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con un exceso de DCM. El pH del material filtrado se ajustó a 6-7 usando una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (15 %). El material filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, seguida por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %). La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se digirió con DCM y unas pocas gotas de etanol, se filtró y se secó para dar el producto deseado (153 mg; 0,38 mmol).

5 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,21 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 8 y 9:

10 **Enantiómeros de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

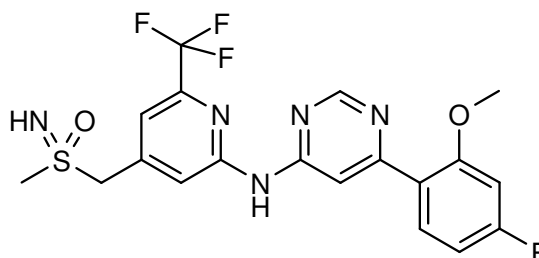


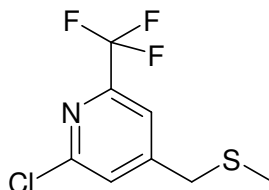
Se separó (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina /144 mg) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep, DLA, MWD, Prep FC,		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5µm 250 x 20 mm		
<i>Disolvente:</i>	MeCN / MTBE 70:30 (v/v) + DEA al 0,1 %		
<i>Flujo:</i>	31 ml / min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	144 mg / 3 ml DMSO/DMF 2:1		
<i>Inyección:</i>	12 x 0,25 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento
Ejemplo 8 Enantiómero 1	3,33 - 5,5	100	40 mg (0,10 mmol)
Ejemplo 9 Enantiómero 2	6,0 - 8,25	95,30	40 mg (0,10 mmol)

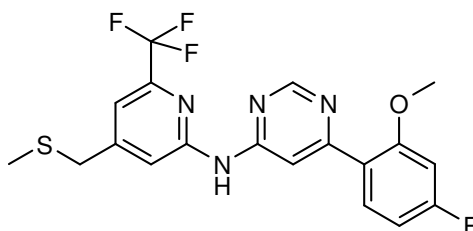
15 **Ejemplo 10:**

(rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina

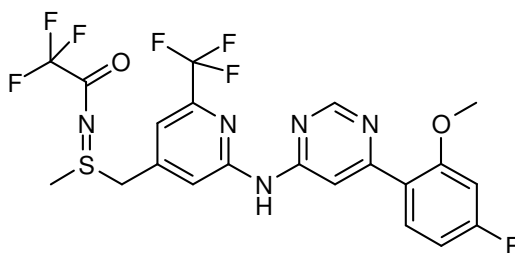


Preparación del Intermediario 10.1:**2-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina**

- 5 Se disolvió 4-(bromometil)-2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (1000 mg; 3,64 mmol; FCH Group Company) en acetona (40 ml) y se añadió una solución acuosa de metantioato de sodio (21 %, 1,2 ml, 3,64 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) por goteo en agitación. La mezcla se agitó a TA durante 7 horas antes de diluir el lote con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 20 %) para dar el producto deseado (716 mg; 2,96 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 10.2:**6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina**

- 15 Una mezcla de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (475 mg; 2,17 mmol, Intermediario 4.1), 2-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina (349 mg; 1,44 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*tert*-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 de potasio (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
- 20 recipiente cerrado durante 4 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / EtOH 5 %) para dar el producto puro (550 mg; 1,30 mmol).
RMN ¹H (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).
- 25

Preparación del Intermediario 10.3.:**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]acetamida**

- 30 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (160 mg; 1,41 mmol) en THF (4 ml) por goteo a una solución de *tert*-butóxido de sodio (91 mg; 0,94 mmol) en THF (4 ml), de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (162 mg; 0,57 mmol) en THF (4 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos
- 35 a 10 °C. Finalmente, se añadió una solución de 6-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-

(trifluorometil)piridin-2-il]pirimidin-4-amina (400 mg; 0,94 mmol) en THF (4 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de -5 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a -5 °C. El lote se diluyó con tolueno (4 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (119 mg; 0,94 mmol en 4 ml agua) de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 0 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / EtOH al 5 %) para dar el producto deseado (204 mg; 0,38 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,92 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

Preparación del producto final:

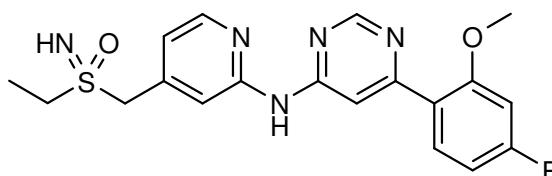
Una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %) se añadió por goteo a una solución en agitación de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[[2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)-λ⁴-sulfaniliden] acetamida (100 mg; 0,188 mmol) en metanol (2,5 ml) y agua (1,5 ml) para ajustar el pH a 10,5. Se añadió Oxone® (98 mg; 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 6 horas. Durante este tiempo, el pH se mantuvo entre 10-11, por adición por goteo de una solución acuosa de hidróxido de potasio (25 %), de ser necesario. La mezcla se filtró y la almohadilla de filtrado se lavó con un exceso de DCM. El pH del material filtrado se ajustó a 5-6 usando una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (15 %). El material filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, seguida por una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %). La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (32 mg; 0,07 mmol).

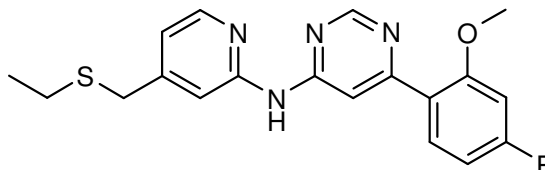
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 2545, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min B al 1 % B, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99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

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,72 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

25 **Ejemplo 11:**

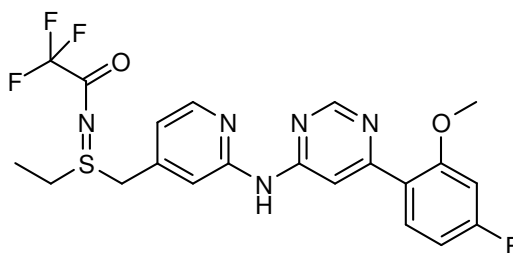
(rac)-N-{4-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina



Preparación del Intermediario 11.1:**N-{4-[(Etilsulfanil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina**

5 Una mezcla de 4-[(etilsulfanil)metil]piridin-2-amina (264 mg; 1,49 mmol; Enamina), 4-cloro-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (300 mg; 1,19 mmol; Intermediario 1.1), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (99 mg; 0,12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (57 mg; 0,12 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (1,26 g; 5,97 mmol) en tolueno (27 ml) y NMP (2,1 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C en un recipiente cerrado durante 4 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de etanol para dar el producto puro (416 mg; 1,11 mmol).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,21 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,92 (td, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Preparación del Intermediario 11.2:**15 (rac)-N-{Etil[(2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il)metil]-λ⁴-sulfaniliden}-2,2,2-trifluoroacetamida**

20 En una atmósfera de argón, se añadió una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (44 mg; 0,38 mmol) en THF (1 ml) por goteo a una solución de *terc*-butóxido de sodio (25 mg; 0,25 mmol) en THF (1 ml), de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después, se añadió una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (43 mg; 0,15 mmol) en THF (1 ml) por goteo a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 10 °C. Después la mezcla se agitó durante 10 minutos a -10 °C. Finalmente, se añadió una solución de N-{4-[(etilsulfanil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina (100 mg; 0,25 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla agitada, de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó durante 50 minutos a -10 °C. El lote se diluyó con tolueno (1 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio (31,6 mg; 0,25 mmol en 1 ml agua) de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 0 °C. El lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH) para dar el producto deseado (69 mg; 0,13 mmol).

25 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,36 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,92 (trd, 1H), 4,64-4,42 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 1H), 1,28 (tr, 3H).

Preparación del producto final:

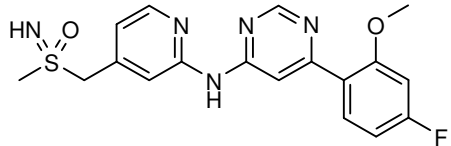
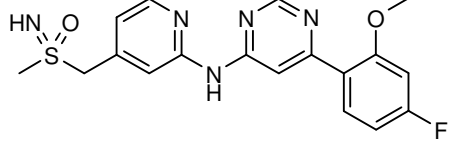
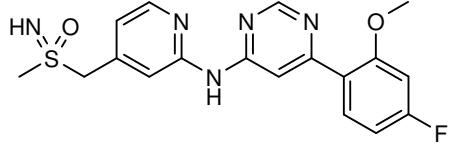
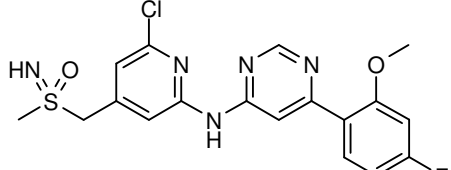
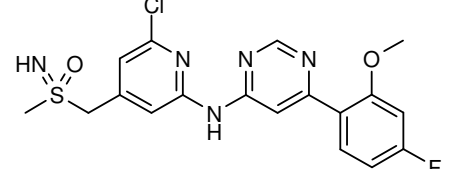
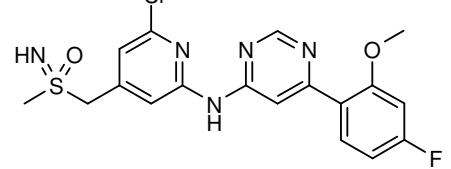
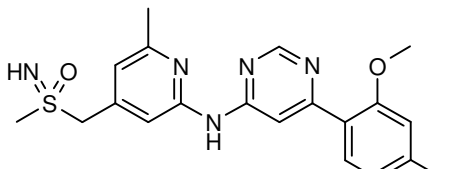
35 Se disolvió (rac)-N-{Etil[(2-[[6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-il]amino]piridin-4-il)metil]-λ⁴-sulfaniliden}-2,2,2-trifluoroacetamida (64 mg; 0,12 mmol) en metanol (10 ml). A esta solución se añadió agua (0,3 ml). Una solución de Oxone® (95 mg; 0,15 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió a la primera solución y la mezcla resultante se agitó. El pH se mantuvo entre 7,8-8,2 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio (5 %). Después de 30 y 60 minutos de tiempo de reacción se añadieron porciones adicionales de Oxone® (15 mg; 0,049 mmol cada una). El pH se mantuvo entre 7,8-8,2. Después de otros 15 minutos de agitación el lote se diluyó con agua (100 ml). La suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH) para dar el producto deseado (48 mg; 0,12 mmol).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10,28 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,86 (s,

1H), 7,10 (dd, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,92 (trd, 1H), 4,42-4,32 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 2,99 (q, 2H), 1,26 (tr, 3H).

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

Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1		(rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina
2		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina; enantiómero 1
3		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina; enantiómero 2
4		(rac)-N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina
5		(+) -N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina
6		(-) -N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina
7		(rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il)pirimidin-4-amina

(continuación)

Tabla 1		
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
8		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina; enantiómero 1
9		6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina; enantiómero 2
10		(rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina
11		(rac)-N-{4-[(S-Etilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina

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

5 Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no han sido evaluados en este ensayo.

①: Número de Ejemplo

②: CDK9: ensayo de la quinasa CDK9/CycT1 como se describe en el Método 1a. de Materiales y Procedimientos

10 ③: CDK2: ensayo de la quinasa CDK2/CycE como se describe en el Método 2a. de Materiales y Procedimientos

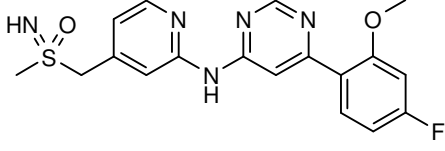
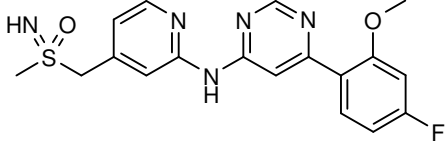
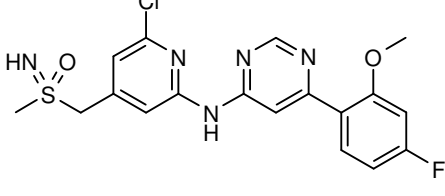
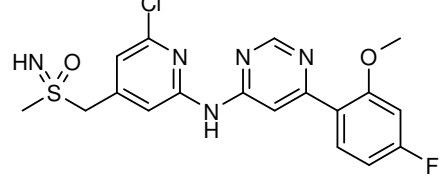
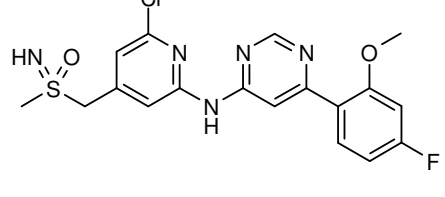
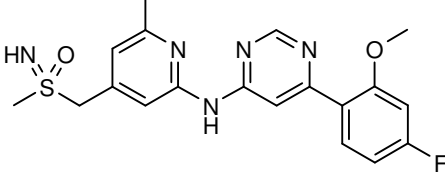
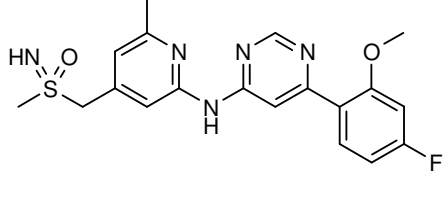
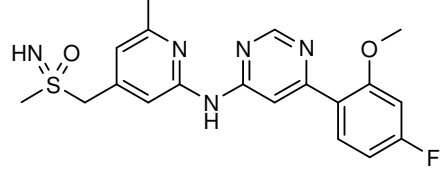
④: CDK9 en alto ATP: ensayo de la quinasa CDK9/CycT1 como se describe en el Método 1b. de Materiales y Procedimientos

15 ⑤: CDK2 en alto ATP: ensayo de la quinasa CDK2/CycE como se describe en el Método 2b. de Materiales y Procedimientos

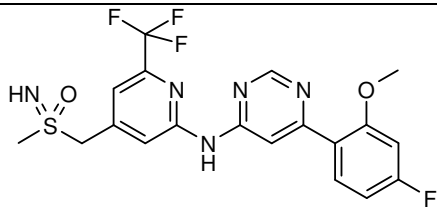
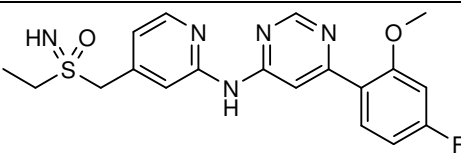
Tabla 2

①	Estructura	②	③	④	⑤
1		5	600	49	1510

(continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤
2		9	1300	30	1540
3		4	660	10	1040
4		4	160	11	1130
5		5	56	9	1420
6		4	94	5	1820
7		5	280	4	3630
8		4	400	6	6330
9		4	330	2	4400

(continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤
10		5	63	3	797
11		n.e.	n.e.	194	n.e.

Tablas 3a y 3b: Inhibición de proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 y MOLM 13 por compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en el Método 3. de Materiales y Procedimientos. Todos los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no han sido evaluados en este ensayo.

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

Tabla 3a: Indicaciones representadas por líneas celulares

Línea celular	Fuente	Indicación
HeLa	ATCC	Tumor cervical humano
NCI-H460	ATCC	Carcinoma pulmonar de célula no pequeña humano
A2780	ECACC	Carcinoma ovárico humano
DU 145	ATCC	Carcinoma de próstata humano independiente de hormona
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlín	Carcinoma cervical humano resistente a multifármaco
Caco-2	ATCC	Carcinoma colorrectal humano
B16F10	ATCC	Melanoma de ratón
MOLM-13	DSMZ	Leucemia mieloide aguda humana

Tabla 3b: Inhibición de proliferación

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		477	335	638	309	537	488	60	n.e.
2		456	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	193	189
3		850	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	126	80
4		109	97	372	77	145	215	62	47
5		104	109	185	105	166	122	34	33
6		104	111	192	110	177	123	39	44
7		121	217	375	121	230	216	35	53

(continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8		118	112	319	179	246	284	36	64
9		52	178	193	126	212	205	39	43
10		60	104	135	88	116	100	32	32
11		338	n.e.	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t

Tabla 4: Solubilidad termodinámica de compuestos de acuerdo con la presente invención en agua a pH 6,5 según se determinó mediante el procedimiento de matraz con agitación en equilibrio descrito en el Método 4. de Materiales y Procedimientos.

- ①: Número de Ejemplo
- ②: Solubilidad en mg/l en agua a pH 6,5.
- ③: Solubilidad en mg/l en amortiguador citrato pH4

Tabla 4

①	Estructura	②	③
1		7	n.e.
4		n.e.	15

(continuación)

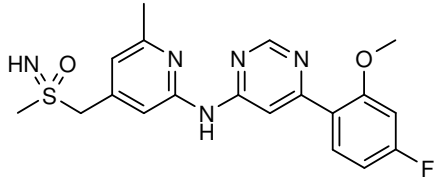
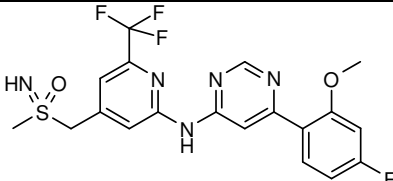
①	Estructura	②	③
7		n.e.	157
10		n.e.	11

Tabla 5: Permeación de Caco-2 de compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en el Método 5. de Materiales y Procedimientos.

- 5
- ①: Número de Ejemplo
 - ②: Concentración del compuesto evaluado indicado en μM .
 - ③: P_{app} A-B (M_{ari}) indicado en $[\text{nm}/\text{s}]$
 - ④: P_{app} B-A (M_{ari}) indicado en $[\text{nm}/\text{s}]$
 - ⑤: Relación de salida

10 **Tabla 5**

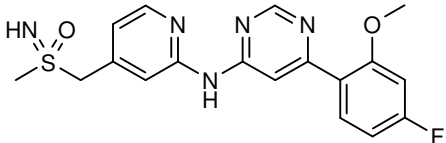
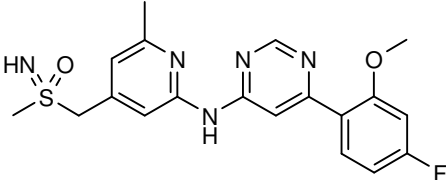
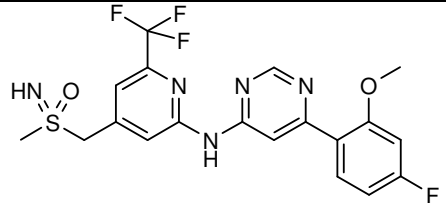
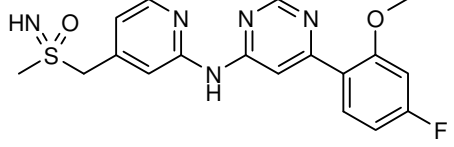
①	Estructura	②	③	④	⑤
1		2	26	243	9,3
7		2	39	289	7,49
10		2	45	206	4,58

Tabla 6: Inhibición de anhidrasa carbónica-1 y anhidrasa carbónica-2 según se determinó mediante el ensayo de anhidrasa carbónica como se describe en el Método 6. de Materiales y Procedimientos.

- 15
- ①: Número de Compuesto
 - ②: Inhibición de anhidrasa carbónica-1: los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM.

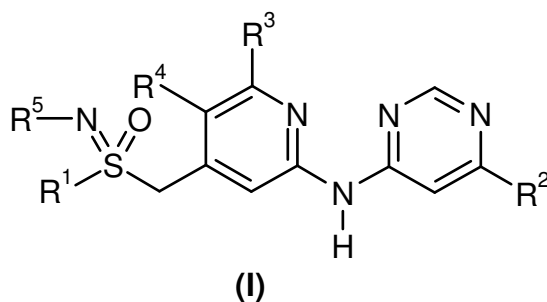
③ Inhibición de anhidrasa carbónica-2: los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM.

Tabla 6

①	Estructura	②	③
1	 <p>The chemical structure shows a pyridine ring connected at its 2-position to an imidazole ring. The imidazole ring is further substituted at its 2-position with a 4-fluorophenyl group. A sulfonamide group (-NH-SO₂-) is attached to the 4-position of the pyridine ring.</p>	> 10000	> 10000

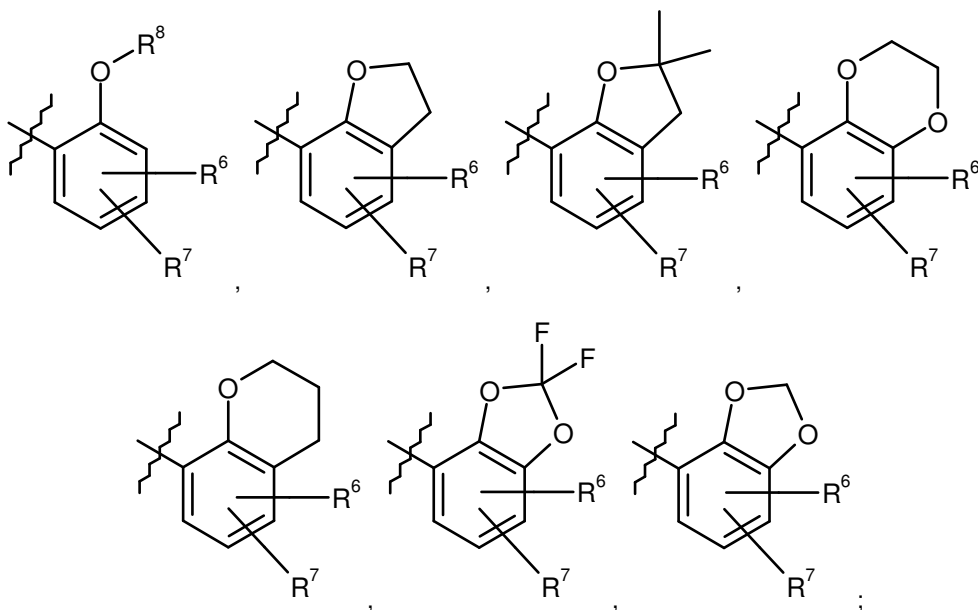
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C_1-C_3 - o heteroaril-alquil C_1-C_3 -, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, ciano, halógeno, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_6 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -
 10 $OP(O)(OH)_2$ -, $-C(O)OH$ -, $-C(O)NH_2$;
 R^2 representa un grupo seleccionado entre



- R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;
- 15 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$ -, $-C(O)OR^9$ -, $-S(O)_2R^9$ -, $-C(O)NR^{10}R^{11}$ -, $-P(O)(OR^{12})_2$ -, $-CH_2OP(OR^{12})_2$ -, alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, ciano, 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 -;
- 20 R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;
- R^8 representa un grupo seleccionado entre

- 5 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, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniel C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 10 b) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniel C₂-C₃-;
- 15 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniel C₂-C₃-;
- 20 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 25 f) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 30 g) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- h) un grupo C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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 i) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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 R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

45 R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo, en donde dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

50 R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

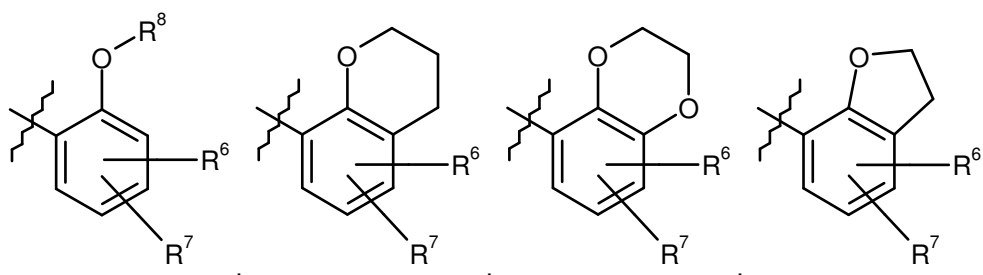
R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₄- o bencilo,

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

55 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -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, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo halo-alquilo C₁-C₃;

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

5 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en donde dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

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

R⁸ 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, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, en donde dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

20 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, 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-, donde el grupo heteroarilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, 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 C₃-C₆-cicloalquil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo cicloalquil C₃-C₆- del mismo 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 heterociclil-alquil C₁-C₃-, donde el grupo heterociclilo del mismo 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 R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, halo-alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo,

en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

40 R¹⁰, R¹¹ representan, de forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, bencilo, fenilo o heteroarilo,

en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

45 R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

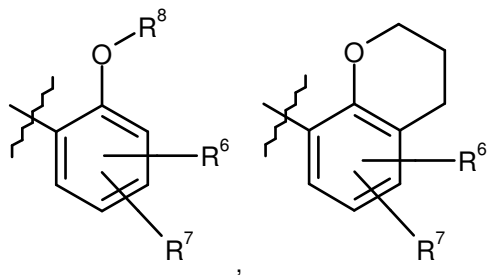
R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₄-;

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

50 R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₅-, en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂;

R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂ o alquil C₁-C₃,

en donde dicho grupo alquil C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

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

R⁸ 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, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃;

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

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃, halo-alquil C₁-C₃, o un grupo bencilo, donde el grupo fenilo del mismo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-;

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃, bencilo, o

R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R¹² representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂,

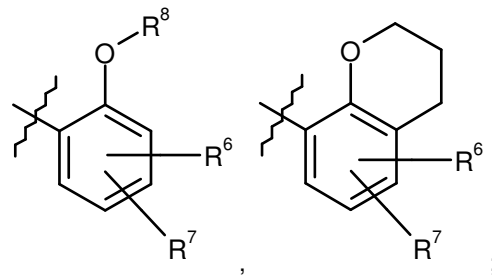
y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado entre



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

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

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

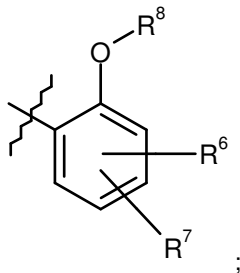
R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃;

R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₃-, un grupo bencilo o trifluorometilo;
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-;

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

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



10 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo;
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
R⁵ representa un átomo de hidrógeno;
R⁶ representa un átomo de flúor;
R⁷ representa hidrógeno;
R⁸ representa un grupo metilo;

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

20 R¹ representa un grupo metilo o etilo;
R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo;
R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro, o un grupo metilo o trifluorometilo;
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

- 25
- (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - (rac)-N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina;
 - N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - N-{6-Cloro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - 30 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 1;
 - 6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}pirimidin-4-amina, enantiómero 2;
 - (rac)-6-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}pirimidin-4-amina;
 - (rac)-N-{4-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-6-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-4-amina,

y los enantiómeros, los diastereómeros, las sales, los solvatos o las sales de solvatos del mismo.

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

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

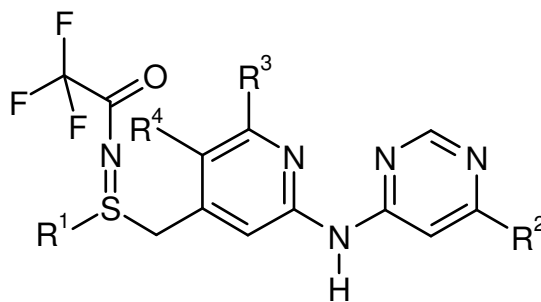
10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.

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

12. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

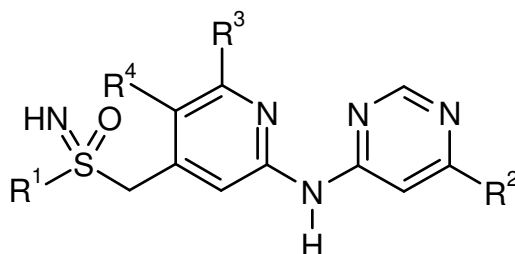
5 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento en el que se oxida un compuesto de fórmula (6), en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,



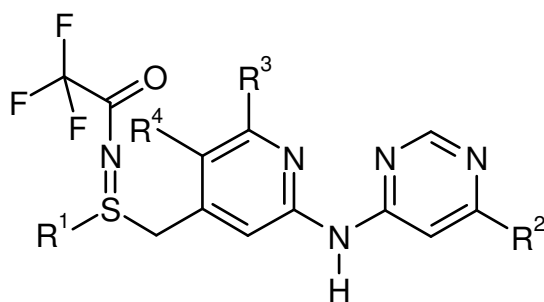
6

10 con una sal alcalina de ácido permangánico a una cetona alifática de fórmula $C_1-C_2-C(O)$ -alquilo C_1-C_2 como disolvente,
seguido, si el grupo trifluoroacetilo presente en los compuestos de fórmula (6) no se ha retirado por clivaje durante el proceso de oxidación que se mencionó anteriormente, de la retirada de dicho grupo trifluoroacetilo mediante
15 tratamiento del intermedio resultante con una base adecuada en un disolvente alcohólico, para dar un compuesto de fórmula (I), en la que R^5 es hidrógeno,

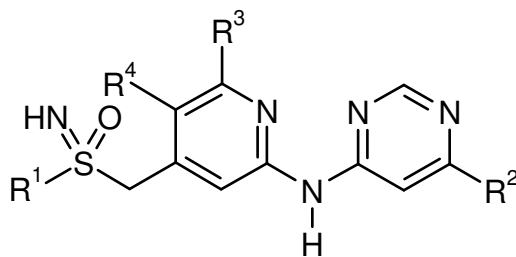
(I); $R^5 = H$

20 y procedimiento en el que el compuesto resultante opcionalmente, si es apropiado, se convierte con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, la sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, procedimiento en el que se oxida un compuesto de fórmula (6), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

**6**

con un oxidante a base de peroxomonosulfato en un disolvente que se elige de un alcohol alifático de fórmula C₁-C₃-alquil-OH, agua y N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R⁵ es hidrógeno,

**(I); R⁵ = H**

5

y procedimiento en el que el compuesto resultante opcionalmente, si es apropiado, se convierte con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, las sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.