

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 115**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

**A61K 31/443** (2006.01)

**A61P 31/12** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2014 PCT/EP2014/064184**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15001021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 14735568 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 3016945**

54 Título: **Derivados de 5-fluoro-n-(piridin-2-il)piridin-2-amina con sulfoximina sustituida y su uso como inhibidores de quinasa cdk9**

30 Prioridad:

**04.07.2013 EP 13175067**

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

**18.08.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOEMUND, DIRK;  
LÜCKING, ULRICH;  
SCHOLZ, ARNE;  
SIEMEISTER, GERHARD y  
LIENAU, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 630 115 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-fluoro-n-(piridin-2-il)piridin-2-amina con sulfoximina sustituida y su uso como inhibidores de quinasa cdk9

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

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

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

La transcripción de los genes mediante ARN polimerasa II se inicia mediante el ensamblaje del complejo de preiniciación y la región promotora y la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 de la CTD mediante CDK7/ciclina H. Para una fracción principal de genes, la ARN polimerasa II detiene la transcripción de ARNm tras moverse 20-40 nucleótidos a lo largo del molde de ADN. Este pausado próximo al promotor de la ARN polimerasa II está mediado por factores de elongación negativa y se reconoce como un mecanismo de control principal para regular la expresión de los genes inducidos de manera rápida en respuesta a una variedad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). P-TEFb está implicado de manera crucial en la superación del pausado próximo al promotor de la ARN polimerasa II y en la transición a un estado de elongación productivo mediante la fosforilación de Ser 2 del CTD así como mediante la fosforilación y la inactivación de factores de elongación negativos.

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

La actividad desregulada de la actividad de la quinasa CDK9 del heterodímero P-TEFb se asocia con una variedad de casos patológicos tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares:

45 El cáncer se considera un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio de la proliferación y muerte celular (apoptosis). Los altos niveles de la familia de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas se encuentran en diversos tumores humanos y explican la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a la terapia. Se demostró que la inhibición de la actividad de la P-TEFb quinasa reduce la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II que lleva a una reducción de las proteínas antiapoptóticas de corta duración, especialmente Mcl-1 y XIAP, restaurando la capacidad de las células tumorales para someterse a apoptosis. Una diversidad de otras proteínas con el fenotipo tumoral transformado (tal como Myc, transcritos de genes que responden a NF- $\kappa$ B, quinasas mitóticas) son o bien proteínas de vida corta o están codificadas por transcritos de vida corta que son sensibles a la actividad de la ARN polimerasa II reducida mediada por la inhibición de P-TEFb (revisado en Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

55 Muchos virus confían en la maquinaria transcripcional de la célula hospedadora para la transcripción de su propio genoma. En el caso del VIH-1, la ARN polimerasa II se recluta para la región promotora en las LRT del virus. La proteína activadora de la transcripción del virus (Tat) se une a transcripciones virales incipientes y supera el pausado de la ARN polimerasa II próxima al promotor mediante el reclutamiento de P-TEFb que a su vez promueve la elongación transcripcional. Además, la proteína Tat aumenta la fracción de P-TEFb activo mediante sustitución de las proteínas HEXIM1/2 inhibitoras de P-TEFb en el complejo ARNsn 7SK. Los datos recientes han demostrado que

- la inhibición de la actividad quinasa de P-TEFb es suficiente como para bloquear la replicación del VIH-1 a concentraciones de inhibidor de quinasa que no son tóxicas para las células hospedadoras (revisado por Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). De manera similar, el reclutamiento de P-TEFb mediante proteínas víricas se ha comunicado para otros virus tales como el virus Epstein-Barr asociado con linfocitos B cancerosos, en los que la proteína EBNA2 del antígeno nuclear interacciona con P-TEFb (Bark-Jones y col., Oncogene, 25, 1775, 2006), y el virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 (VLTH-1) en el que el activador transcripcional Tax recluta P-TEFb (Zhou y col., J Virol. 80, 4781, 2006).
- La hipertrofia cardíaca, la respuesta adaptativa del corazón a una sobrecarga mecánica y a la presión (estrés hemodinámico, por ejemplo, hipertensión, infarto de miocardio), puede llevar, a largo plazo, a insuficiencia cardíaca y a la muerte. Se demostró que la hipertrofia cardíaca está asociada con una elevada actividad transcripcional y la fosforilación del CTD de la ARN polimerasa II en células del músculo cardíaco. Se descubrió que P-TEFb se activa mediante la disociación del complejo ARNsn 7SK/HEXIM1/2. Estos hallazgos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad quinasa de P-TEFb como un enfoque terapéutico para tratar la hipertrofia cardíaca (revisado en Dey y col., Cell Cycle 6, 1856, 2007).
- En resumen, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición selectiva de la actividad quinasa d CDK9 del heterodímero P-TEFb (= CDK9 y uno de cuatro compañeros de la ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa un enfoque innovador para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón. CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 quinasas estrechamente relacionadas de las cuales, el grupo CDK cumple múltiples funciones en la regulación de la proliferación celular. Por lo tanto, la coinhibición del ciclo celular de las CDK (por ejemplo CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D) y de CDK9, se espera que afecte a los tejidos que proliferan de manera normal tales como la mucosa intestinal, los órganos linfoides y hematopoyéticos y los órganos reproductores. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de quinasa CDK9, se requieren moléculas con alta selectividad hacia CDK9.
- Los inhibidores de CDK en general, así como los inhibidores de CDK9 se describen en una variedad de publicaciones diferentes:
- los documentos WO2008129070 y WO2008129071 describen aminopirimidinas disustituidas en 2,4 como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (WO2008129071) respectivamente, pero no se han presentado datos específicos de  $CI_{50}$  de CDK9 (WO2008129070) o de  $CI_{50}$  de CDK5 (WO2008129071). Estos compuestos no contienen un átomo de flúor en la posición 5 del núcleo de pirimidina.
- El documento WO2008129080 desvela aminopirimidinas disustituidas en 4,6 y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitor en la actividad de la proteína quinasa de diversas proteína quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con una preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).
- El documento WO2005026129 desvela aminopirimidinas disustituidas en 4,6 y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitor en la actividad de la proteína quinasa de diversas proteína quinasas, en particular, CDK2, CDK4 y CDK9.
- El documento WO 2009118567 desvela derivados de pirimidina y [1,3,5]triazina como inhibidores de la proteína quinasa, en particular CDK2, CDK7 y CDK9.
- El documento WO2011116951 desvela derivados de triazina sustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos. El documento WO2012117048 desvela derivados de triazina disustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos. El documento WO2012117059 desvela derivados de piridina disustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos. El documento WO2012143399 desvela 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas sustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos. El documento EP1218360 B1, que corresponde a los documentos US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados de triazina como inhibidores quinasa, pero no desvela inhibidores potentes o selectivos de CDK9.
- El documento WO2008079933 desvela derivados de aminopiridina y aminopirimidina y sus usos como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.
- El documento WO2011012661 describe derivados de aminopiridina útiles como inhibidores de CDK.
- El documento WO2011026917 desvela carboxamidas obtenidas a partir de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.
- El documento WO2012066065 desvela fenil-heteroril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad hacia CDK9 sobre otras isoformas de CDK, sin embargo la divulgación de datos de inhibición de CDK se limita a CDK 9. No se desvelan sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo de pirimidina. Dentro del grupo unido a C4 del núcleo de pirimidina, pueden considerarse alcoxifenilos como abarcados, pero no hay sugerencia para un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido a C5 del anillo de

pirimidina, y una anilina en C2 de la pirimidina, que presenta un grupo sulfonil-metileno sustituido en la posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos, típicamente presentan un grupo cicloalquilo sustituido como R<sup>1</sup> pero no fenilo.

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

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

10 El documento WO2012101063 desvela carboxamidas obtenidas a partir de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

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

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

15 El documento WO 2012101066 desvela compuestos de pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9. La sustitución de R<sup>1</sup> del grupo amino unido al núcleo heteroaromático se reduce a grupos no aromáticos pero no cubre los fenilos sustituidos.

Además, el núcleo de biarilo consta obligatoriamente de dos anillos heteroaromáticos. Wang y col. (Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010) describe inhibidores de la CDK transcripcional de 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidina, que muestran actividad anticancerígena en modelos animales.

20 El documento WO 2011077171 desvela derivados de aminopirimidina 4,6-disustituidos como inhibidores de CDK9.

El documento WO 2014031937 desvela derivados de aminopirimidina 4,6-disustituidos como inhibidores de CDK9.

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

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

25 El documento WO 2014060376 desvela derivados de 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il amina sustituidos que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento WO 2014060375 desvela derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina sustituidos que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de CDK9.

30 El documento WO 2014060493 desvela derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina sustituidos que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento 2014076028 desvela derivados de 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il amina sustituidos que contiene un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento WO 2014076091 desvela derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina sustituidos que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

35 El documento WO 2014076111 desvela derivados de N-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina sustituidos que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

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

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

El documento WO2010009155 desvela derivados de triazina y pirimidina como inhibidores de histona deacetilasa y/o quinazas dependientes de ciclina (CDKs). Para los compuestos seleccionados de CDK2 se presentan los datos de prueba.

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

El documento WO2005037800 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con sulfoximina como inhibidores de quinazas VEGFR y CDK, en particular VEGFR2, CDK1 y CDK2, que no tiene ningún anillo aromático unido directamente al

anillo pirimidina y que tiene el grupo sulfoximina unido directamente al grupo anilina. No se desvelan datos de CDK9.

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

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

El documento WO2008109943 se refiere a compuestos de fenilaminopiri(mi)dina y sus usos como inhibidores quinasa, en particular, como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

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

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

El documento WO2012142329 trata compuestos de amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK epsilon.

- 15 El documento WO2012139499 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con urea como inhibidores de diversas proteína quinasa.

A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, aún existe la necesidad de inhibidores CDK9 selectivos para usarlos para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiperproliferativas, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón, que ofrecen una o más ventajas sobre los compuestos conocidos de técnicas anteriores, tales como:

- 20
- actividad y/o eficacia mejorada
  - perfil de selectividad de quinasa beneficioso de acuerdo con la respectiva necesidad terapéutica
  - perfil de efectos secundarios mejorado, tal como menos efectos secundarios no deseados, baja intensidad de efectos secundarios, o reducida (citotoxicidad)
  - 25 • propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y cuerpos fluidos
  - propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permiten, por ejemplo, la reducción de la dosis o un esquema de dosificación más fácil
  - creación de sustancias de fármacos más fácil, por ejemplo, mediante rutas sintéticas más cortas o purificación más fácil.

- 30 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, presentan una elevada selectividad por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E.

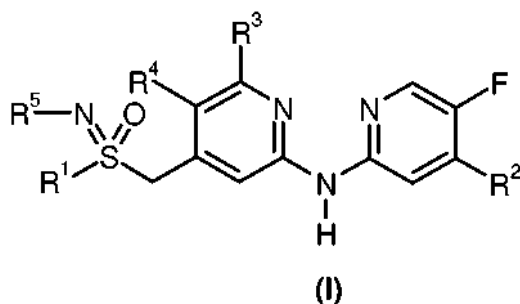
- 35 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de quinasa CDK9 que presentan una potencia elevada para inhibir la actividad de CDK9 (demostrado por un valor  $Cl_{50}$  más bajo para CDK9/Ciclina T1) comparado con los componentes conocidos de la técnica anterior.

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

- 40 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de quinasa CDK9, que presentan una actividad antiproliferativa mejorada en líneas de células tumorales tales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

- 45 Además, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de quinasa CDK9, que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, son altamente selectivos para CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E y/o que presentan una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 y/o que presentan una actividad antiproliferativa mejorada en líneas de células tumorales tales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13 y/o que presentan una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

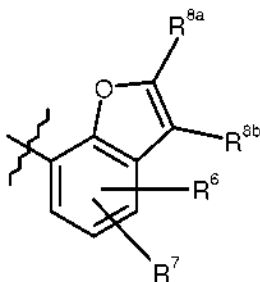
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,  
 5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa el grupo



10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

15 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

25 R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, 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, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

30 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, o

35 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo,

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

5 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 de la fórmula recitados en el presente documento a continuación que están abarcados por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están abarcados por la fórmula (I) y se mencionan a continuación, en el presente documento, como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en la que los compuestos que están abarcados por la fórmula (I) y que se mencionan a continuación en el presente documento, ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

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

20 Las sales que se prefieren para los propósitos de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también se comprimen sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas por sí mismas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

30 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan las sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxi-benzoil)-benzoico, alcanfórico, cinnámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalindisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, 35 adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

40 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y de preferencia, sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metal alcalino térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y de preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etil-diisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. 45 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ión de amonio cuaternario obtenible por ejemplo por cuaternización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes como alquilhaluros inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como de dimetilo, dietilo dibutilo y diamilsulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, aralquilhaluros como bromuros de bencilo y fenilo y otros. Ejemplos de iones de amonio 50 cuaternario adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(n-propil)amonio, tetra(n-butil)amonio o N-bencil-N,N,N-trimetilamonio.

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

55 Solvatos es el término usado para los propósitos de la invención, para las formas de los compuestos de acuerdo con la invención, que forma un complejo con moléculas disolventes mediante coordinación en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Se prefieren hidratos como solvatos dentro del ámbito de la presente invención.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente del número de masa normal o predominantemente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Tritiado y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la semivida in vivo o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia, tales como procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción. La presente divulgación incluye todas las sales posibles, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (*por ejemplo*: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisoméricas de los compuestos de la presente invención como sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (*por ejemplo*: ésteres) individual de los mismos, o forma diastereoisomérica, o como mezcla de más de una sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, profármaco (*por ejemplo*: ésteres) de los mismos, o forma diastereoisomérica en cualquier proporción. Los metabolitos y profármacos no pertenecen a la presente invención. Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

La expresión "átomo de halógeno" o "halo" representa flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente flúor.

El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado específicamente, por ejemplo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ , uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, *por ejemplo* metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonil-, decil-, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-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 el número de átomos de carbono no se indica específicamente, el término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene, como una regla, de 1 a 9, particularmente de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ "), *por ejemplo* metilo, etilo, n-propil-, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ "), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

La expresión "cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ " debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado o parcialmente saturado, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$  es *por ejemplo*, un anillo de hidrocarburo monocíclico, *por ejemplo* un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo es no aromático, pero puede opcionalmente contener uno o más dobles enlaces, *por ejemplo* cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohepteno, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser a cualquier átomo de carbono de dicho anillo, ser saturado o insaturado. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ , un cicloalquilo  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$  o un ciclohexilo.

La expresión "cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ " debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$  es un anillo de hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferentemente dicho grupo "cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ " es un grupo ciclopropilo.

La expresión "cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ " debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  es un anillo de hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.



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

5 La expresión "un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" debe entenderse como que significa un anillo de hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado o parcialmente insaturado que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene además grupos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> debe entenderse como que significa un heterociclilo que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente  
10 en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 10 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 11 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 12 miembros.

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

Particularmente un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> debe entenderse como que significa un heterociclilo que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 8 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 9 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 10 miembros.

Particularmente un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> debe entenderse como que significa un heterociclilo que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente en el caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 7 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 8 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 9 miembros.

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

35 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" se define *anteriormente*, *por ejemplo* un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi o un isómero del mismo. Particularmente, el grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo alcoxi "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", un "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", un metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Además se prefiere un grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>", particularmente un grupo metoxi o etoxi.  
40

La expresión "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan, de manera idéntica o diferente, por uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es, por ejemplo un 1,1-difluorometoxi-, un 1,1,1-trifluorometoxi-, un 2-fluoroetoxi-, un 3-fluoropropoxi-, un 2,2,2-trifluoroetoxi-, un 3,3,3-trifluoropropoxi-particularmente un grupo "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>".  
45

El término "alquilamino-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido *anteriormente*. alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- por ejemplo significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilamino-" comprende por ejemplo metilamino-, etilamino-, *n*-propilamino-, isopropilamino-, *terc*-butilamino-, *n*-pentilamino- o *n*-hexilamino-.  
50

El término "dialquilamino-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineal o ramificado como se ha definido *anteriormente*, que son independientes entre sí. dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- por ejemplo representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo, que tiene cada uno de ellos de 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamino-" comprende por ejemplo: N,N-Dimetilamino-, N,N-Dietilamino-, N-Etil-N-metilamino-, N-Metil-N-*n*-propilamino-, N-Isopropil-N-*n*-propilamino-, N-*t*-Butil-N-metilamino-, N-Etil-N-*n*-pentilamino- y N-*n*-Hexil-N-metilamino-.  
55

La expresión "amina cíclica" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo monocíclico, saturado con 4 a 10, preferentemente de 4 a 7 átomos en el anillo, de los que al menos un átomo en el anillo es un átomo de

nitrógeno. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfina, tiomorfolina, que podrían sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos metilo.

La expresión "halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo de hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" se define anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir un átomo de halógeno que es independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Preferentemente, un grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, tal como por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, más preferentemente es -CF<sub>3</sub>.

La expresión "fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se ha definido anteriormente, que engarza el grupo fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> a la molécula. Particularmente, el "fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, preferentemente es un grupo bencilo.

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

La expresión "heteroarilo de 5 miembros" debe entenderse como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente que tiene 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo, 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.

La expresión "heteroarilo de 6 miembros" debe entenderse como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente que tiene 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que pueden ser iguales o diferentes, siendo dicho heteroátomo, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

La expresión "heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo heteroarilo, un heteroarilo de 5 miembros heteroarilo o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido *anteriormente*, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se ha definido anteriormente, que engarza el grupo heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> a la molécula. Particularmente, el grupo "heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, un piridinil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un piridinilmetil-, un piridiniletil-, un piridinilpropil-, un pirimidinil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un pirimidinilmetil-, un pirimidiniletil-, un pirimidinilpropil-, preferentemente un piridinilmetil- o un piridiniletil- o un pirimidiniletil- o un pirimidinilpropil-.

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

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

De forma similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De forma similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" o "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, *es decir* 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, *es decir* 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", como se usa a través de este texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, *es decir* 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se interpreta como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, *por ejemplo* C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

Un símbolo

20



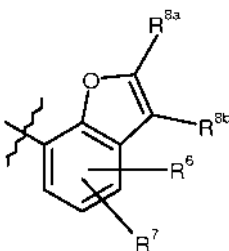
en un enlace representa el sitio de conexión en la molécula.

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, debe entenderse como que significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso, más particularmente una o dos veces.

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

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-,  
 30 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxí, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> representa el grupo



35 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicli-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicli-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxí, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un

átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo,

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, bencilo, fenilo o heteroarilo,

10 en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, bencilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

15 R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

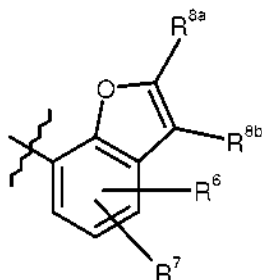
y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

25 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metil-, metoxi-, halo-metil-, fluorometoxi-;

35 R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o bencilo, el grupo fenilo del que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o metilo,

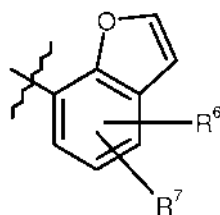
40 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

45 R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

5 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

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

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo bencilo o trifluorometilo;

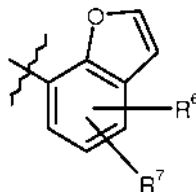
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

10 o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

15 R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro;

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo bencilo o trifluorometilo;

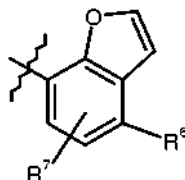
R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> representa el grupo



30 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

35 R representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

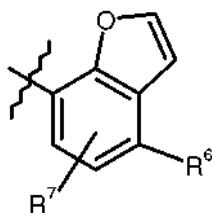
R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

la que

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
R<sup>2</sup> representa el grupo

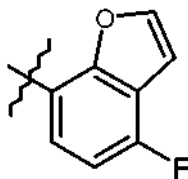


- 5 R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo;  
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(O)R<sup>9</sup>;  
R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,  
R<sup>7</sup> representa hidrógeno;  
10 R<sup>9</sup> representa un grupo trifluorometilo;

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

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

- 15 R<sup>1</sup> representa un grupo metilo;  
R<sup>2</sup> representa el grupo

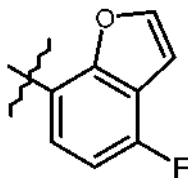


- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;  
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;  
20 R<sup>9</sup> representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;  
R<sup>10</sup> representa un grupo etilo;  
R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

- R<sup>1</sup> representa un grupo metilo;  
R<sup>2</sup> representa el grupo



- 30 R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o un grupo trifluorometilo;  
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(O)R<sup>9</sup>;  
R<sup>9</sup> representa un grupo trifluorometilo;

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

35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH,

-C(O)NH<sub>2</sub>.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o un heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo,

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

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>.

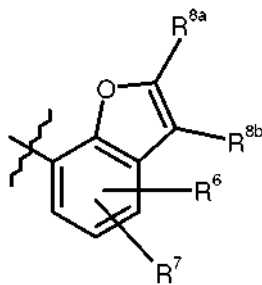
En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, *tert*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas.

25 En una realización particularmente preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra realización particularmente preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo metilo.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> representa el grupo

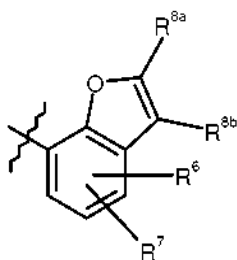


30 en la que

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> representa el grupo

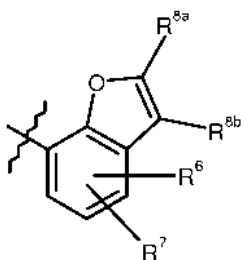


en la que

$R^6$ ,  $R^7$  representan, independientemente cada uno del otro, 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  $C_1-C_3$ -;

- 5  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  representa, independientemente cada uno del otro, 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  $C_1-C_3$ -.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo

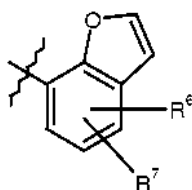


en la que

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

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$  representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metil-, metoxi-, halo-metil-, fluorometoxi-.

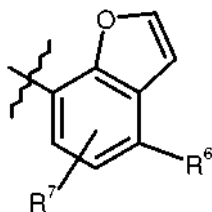
- 15 En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo



en la que

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

- 20 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo

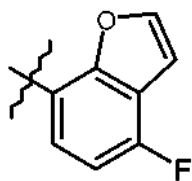


en la que

- 25  $R^6$  representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor o cloro,  
 $R^7$  representa hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo





En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  y  $R^4$  representan, independientemente cada uno del otro, 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  $C_1-C_3$ -.

5 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo  $C_1-C_3$ , o un grupo fluoro-alquilo  $C_1-C_3$ , y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

15 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

20 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

25 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil  $C_1-C_2$ -, alcoxi  $C_1-C_2$ -, halo-alquil  $C_1-C_2$ -, fluoro-alcoxi  $C_1-C_2$ -.

30 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo  $C_1-C_3$  o un grupo fluoro-alquilo  $C_1-C_3$ .

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo  $C_1-C_2$  o un grupo fluoro-alquilo  $C_1-C_2$ .

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo.

35 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo.

40 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo o etilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo o trifluorometilo.

45

- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo etilo o trifluorometilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor.
- 5 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo trifluorometilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo metilo.
- 10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo etilo.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 15 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoro-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoro-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un flúor o un cloro.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 25 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de flúor.
- En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 30 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas.
- 35 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.
- 40 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o ciano.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(O)OR<sup>9</sup> o -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.
- 45 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)OR<sup>9</sup>.
- 50 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)OR<sup>9</sup>.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo ciano.

- 5 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo -C(O)R<sup>9</sup>.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo -C(O)OR<sup>9</sup>.

- 10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)R<sup>9</sup>.

En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- 15 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa -C(O)R<sup>9</sup>.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 20 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor.

- 25 En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa hidrógeno, para-flúor o para-cloro, con lo que *para* se refiere al punto de unión de R<sup>2</sup> al resto de la molécula, y en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- 30 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa para-flúor, con lo que *para* se refiere al punto de unión de R<sup>2</sup> al resto de la molécula, y en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>6</sup> representa *para*-flúor, con lo que *para* se refiere al punto de unión de R<sup>2</sup> al resto de la molécula.

En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- 35 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 40 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metil-, metoxi-, halo-metil-, fluorometoxi-.

- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo, el grupo fenilo del que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-.

50

- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo o trifluorometilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo o trifluorometilo.
- 5 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo o etilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo o trifluorometilo.
- 10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre etilo o trifluorometilo.
- En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>9</sup> representa un grupo trifluorometilo.
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, o
- 15 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.
- 20 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, hidrógeno o un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.
- En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan hidrógeno.
- 30 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, y R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa un grupo etilo, y R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- 35 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa un grupo metilo, y R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- 40 En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>10</sup> representa hidrógeno.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>11</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- En una realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>11</sup> representa hidrógeno.
- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>12</sup> representa hidrógeno.

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

En otra realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de la fórmula (I) que presente un CI<sub>50</sub> inferior frente a CDK9 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo con el Procedimiento 1a descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

10 En otra realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de la fórmula (I) que presente un CI<sub>50</sub> inferior frente a CDK9 a una concentración alta de ATP en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo con el Procedimiento 1b descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

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

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de la fórmula (I) que presentan una actividad antiproliferativa más alta en líneas de células tumorales tales como HeLa en comparación con otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 3 descrito a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

25 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de la fórmula (I) que presentan una actividad antiproliferativa más alta en líneas de células tumorales tales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, en comparación con otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 3 descrito a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de la fórmula (I) que presentan una mayor permeabilidad aparente de Caco-2 (P<sub>pap</sub> A.B) a través de monocapas de células Caco-2 en comparación con otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 4 descrito a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

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

Muy especialmente preferidas son las combinaciones de dos o más de las realizaciones preferidas anteriormente mencionadas.

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

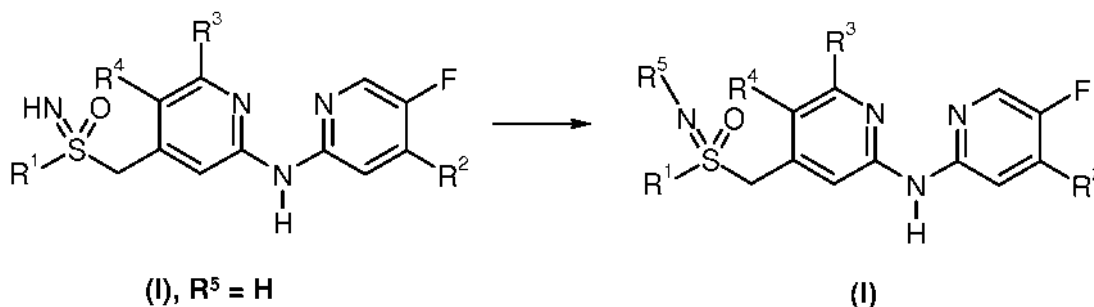
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-fluoro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
- (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- (rac)-N-{6-Etil-4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina
- (rac)-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]cianamida
- (rac)-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida
- [[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]carbamato de (rac)-etilo
- (rac)-1-Etil-3-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]urea
- (rac)-1-[[2-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-

- sulfanilideno)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- (+)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfoximidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
- (-)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfoximidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina

o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

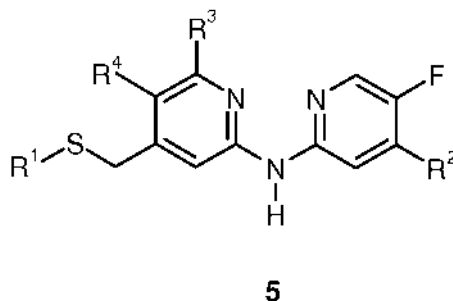
- 5 Las definiciones de los radicales anteriormente mencionados que se han detallado en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a los productos finales de la fórmula (I) y, de manera análoga, a los materiales de partida o intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

- 10 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la que las sulfoximas N-desprotegidas de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, se hacen reaccionar con agentes adecuados para dar sulfoximas N-funcionalizadas de fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención pero es diferente del hidrógeno,

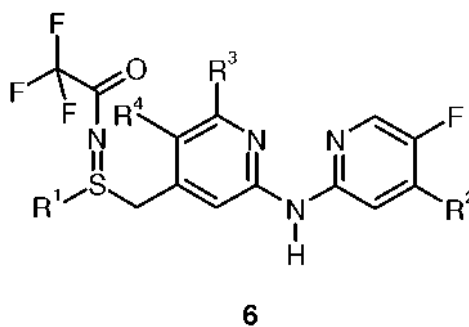


y procedimiento en el que los compuestos resultantes se convierten opcionalmente, si fuese apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

- 15 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (6), procedimiento en los que los compuestos de fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,

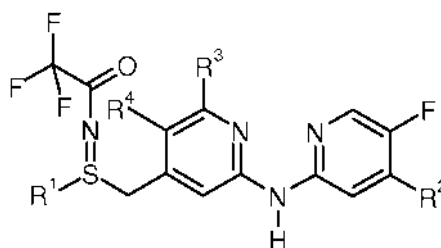


- 20 se hacen reaccionar con trifluoroacetamida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de un alcóxido alcalino como una base en un éter cíclico como un disolvente, para dar compuestos de la fórmula (6),



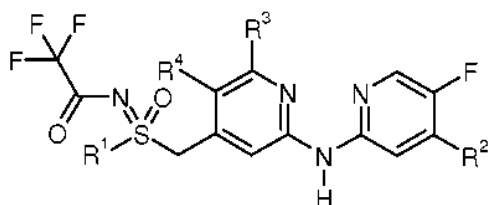
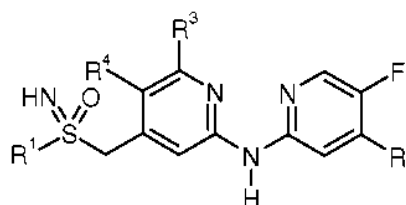
y procedimiento en el que los compuestos resultantes se convierten opcionalmente, si fuese apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

- 25 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), procedimiento en los que los compuestos de fórmula (6),



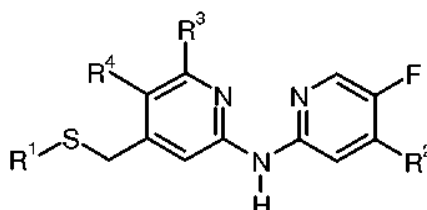
6

- 5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se oxidan usando aun oxidante basado en peroxomonosulfato, a un pH por debajo de 11, preferentemente en el intervalo de pH neutro, dando lugar a compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa trifluoroacetil-(F<sub>3</sub>C-C(O)-), que pueden separarse de NH-sulfoximas formadas concomitantemente, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, por medio de cromatografía, y en el que el procedimiento completo de escisión de dicho grupo trifluoroacetilo puede realizarse por tratamiento con un carbonato alcalino o alcalinotérreo en un disolvente alcohólico para dar compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno,

(I); R<sup>5</sup> = -C(O)CF<sub>3</sub>(I); R<sup>5</sup> = H

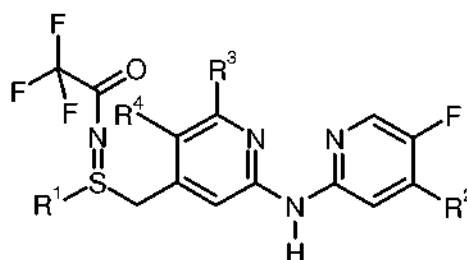
- 10 y procedimiento en el que los compuestos resultantes se convierten opcionalmente, si fuese apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), procedimiento en los que los compuestos de fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



5

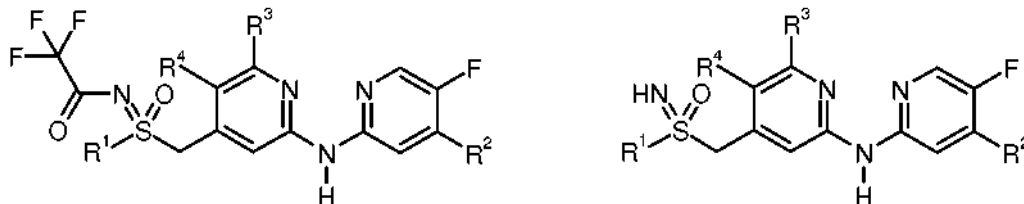
- 15 se hacen reaccionar con trifluoroacetamida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de un alcóxido alcalino como una base en un éter cíclico como un disolvente, para dar compuestos de la fórmula (6),



6

- 20 y en cuyo procedimiento posterior, dichos compuestos de la fórmula (6) se oxidan usando un oxidante basado en peroxomonosulfato a un pH por debajo de 11, preferentemente en el intervalo de pH neutro, dando lugar a compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa trifluoroacetil-(F<sub>3</sub>C-C(O)-), que pueden separarse de NH-

sulfoximinas formadas concomitantemente, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, por medio de cromatografía, y en el que el procedimiento completo de escisión de dicho grupo trifluoroacetilo puede realizarse por tratamiento con un carbonato alcalino o alcalinotérreo en un disolvente alcohólico para dar compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno,

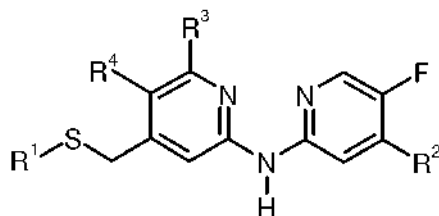


(I); R<sup>5</sup> = -C(O)CF<sub>3</sub>

(I); R<sup>5</sup> = H

5 y procedimiento en el que los compuestos resultantes se convierten opcionalmente, si fuese apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

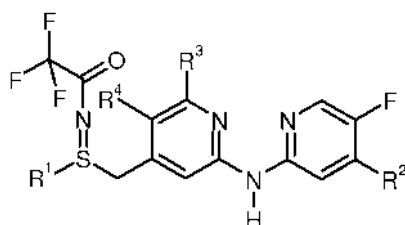
La invención también se refiere a compuestos de la fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



5

10 y las sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

La invención también se refiere a compuestos de la fórmula (6), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



6

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

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

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

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

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su acción como inhibidores de CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y sales de solvatos de los mismos se usan como inhibidores para CDK9. Además, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una particular alta potencia (demostrada por un bajo valor Cl<sub>50</sub> en el ensayo CDK9/CycT1) para inhibir la actividad de CDK9.

25 En el contexto de la presente invención, el valor de Cl<sub>50</sub> con respecto a CDK9 se puede determinar mediante los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1a. ("ensayo de quinasa CDK9/CicT1") descrito en la sección de Materiales y procedimientos a



continuación.

Sorprendentemente resultó que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y sales de solvatos de los mismos inhiben CDK9 de manera selectiva en comparación con otras proteína quinasas dependientes de ciclina, preferentemente en comparación con CDK2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan preferentemente como inhibidores selectivos de CDK9.

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

En el contexto de la presente invención, el valor de  $CI_{50}$  con respecto a CDK2 se puede determinar mediante los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2. ("ensayo de quinasa CDK2/CicE") descrito en la sección de Materiales y procedimientos a continuación.

Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) presentan una sorprendente alta potencia para inhibir la actividad CDK9 a altas concentraciones de ATP, que se demuestra por su bajo valor  $CI_{50}$  en el ensayo de quinasa CDK9/CicT1 con alto ATP. Por lo tanto, estos compuestos tienen una probabilidad más baja de competir fuera de la bolsa de unión a ATP de quinasa CDK9/CicT1 debido a la alta concentración de ATP intracelular (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). De acuerdo con esta propiedad, los compuestos de la presente invención son particularmente capaces de inhibir CDK9/CicT1 en las células durante un período de tiempo más largo en comparación con los clásicos inhibidores de quinasa competitivos con ATP. Esto aumenta la eficacia de células antitumorales a concentraciones de suero decrecientes mediadas por eliminación farmacocinética del inhibidor tras la dosificación de un paciente o un animal.

En el contexto de la presente invención, el valor de  $CI_{50}$  con respecto a CDK9 a altas concentraciones de ATP se puede determinar mediante los procedimientos descritos a continuación en la sección de procedimientos. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b ("ensayo de quinasa CDK9/CicT1 con alto ATP") como se describe a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) presentan una actividad antiproliferativa en líneas de células tumorales tales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior.

En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa en líneas de células tumorales tales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 3. ("ensayo de proliferación") como se describe a continuación en Materiales y procedimientos. Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) sorprendentemente presentan una elevada solubilidad en agua a pH 6,5 en comparación con los compuestos descritos en la técnica anterior.

En contexto con la presente invención, la solubilidad en agua a pH 6,5 se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 4. ("ensayo de solubilidad en frascos de agitación en equilibrio") descrito a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por las propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una mayor permeabilidad aparente de Caco-2 ( $P_{pap}$  A-B) a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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

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

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) no presentan inhibición significativa de anhidrasa carbónica 1 o 2 (valores de  $CI_{50}$  de más de 10  $\mu$ M) y por tanto, presentan un perfil de efectos secundarios mejorado, comparado con los inhibidores de CDK descritos en la técnica anterior que contienen un grupo sulfonamida, que inhibe la anhidrasa carbónica 1 o 2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de la anhidrasa carbónica 1 y 2 se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 6. ("ensayo de anhidrasa carbónica") descrito a continuación en la sección de Materiales y procedimientos.

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

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o la expresión de CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. Por consiguiente, en otra realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar trastornos que se relacionan con o mediados por la actividad de la CDK9 en un paciente que necesite tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente. En  
10 determinadas realizaciones, los trastornos que se relacionan con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o las enfermedades cardiovasculares, más preferentemente trastornos hiperproliferativos, en particular, cáncer.

La expresión "que trata" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento se usa de manera convencional, por ejemplo, la administración o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar,  
15 mejorar la afección de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno proliferativo celular o un trastorno asociado con una reducida o insuficiente muerte celular programada (apoptosis) o quien pudiese beneficiarse de otro modo de la administración de un compuesto de la invención, tal como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen los pacientes humanos que padecen o que son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o un estado asociado, tal como se describe en el presente documento. La expresión "animales no humanos" incluye vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, por ejemplo, ratones y animales no mamíferos, tales como aves, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "trastornos que se relacionan con o mediados por CDK9" pueden incluir enfermedades asociadas con o que implican actividad de CDK9, por ejemplo, la hiperactividad de CDK9, y afecciones que acompañan a esas enfermedades. Los ejemplos de "trastornos que se relacionan con o mediados por CDK9" incluye trastornos que resultan de una elevada actividad de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9 tal como LARP7, HEXIM1/2 o ARNs<sup>n</sup> 7sk o trastornos que resultan de una elevada actividad de CDK9 debido a la activación del complejo CDK9/ciclina T/ARN polimerasa II mediante proteínas víricas tales como HIV-TAT o HTLV-TAX o trastornos resultantes de una elevada actividad de CDK9 debido a la activación de rutas de señalización mitogénicas. La expresión "hiperactividad de CDK9" se refiere a una elevada actividad enzimática de CDK9 en comparación con células normales no enfermas, o se refiere a una elevada actividad de CDK9 que lleva a una proliferación celular no deseada, o a una reducida o insuficiente muerte celular programada (apoptosis), o mutaciones que llevan a una activación constitutiva de CDK9.

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

Los trastornos hiperproliferativos en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos de los huesos, trastornos angiogénicos o trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de las células mesangiales, pólipos del colon, enfermedad del riñón poliquístico, hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del tracto respiratorio, de cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, de ojos, de hígado, de piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides, y sus metástasis a distancia. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limita a carcinoma del pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma del bronquio, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma del tallo del cerebro y glioma hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y de testículo. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer de endometrio, de cuello de útero, de ovario, de vagina y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, de colon, colorrectal, esofágicos, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado y de glándulas salivares. Adenocarcinoma de glándulas anales, tumores de mastocitos.

5 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral y cánceres renales papilares hereditarios y esporádicos.

Los cánceres de ojo incluyen, pero sin limitación, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular.

10 Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de las células de Merkel y tumores de mastocitos de cáncer de piel sin melanoma.

15 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y cavidad oral y cáncer de células escamosas. Melanoma oral. Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma. Histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomyosarcoma.

20 Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células pilosas.

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

30 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo la retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía de la prematuridad y degeneración macular asociada a la edad, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos ampollosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide ampollosa, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

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

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

40 En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son para su uso en un procedimiento para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, en particular, enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyendo enfermedades oportunistas, las causan los retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae y/o adenovirus. En una realización preferente adicional de este procedimiento, los retrovirus se seleccionan de lentivirus u oncorretrovirus, en los que el lentivirus se selecciona del grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIV, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en el que el oncorretrovirus se selecciona del grupo de: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una realización preferente adicional de este procedimiento, el hepadnavirus se selecciona de HBV, GSHV o WHV, preferentemente HBV, el herpesvirus se selecciona del grupo que comprende: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8, preferentemente HCMV y el flaviviridae se selecciona de HCV, fiebre amarilla del nilo occidental.

50 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, enfermedad cardíaca congénita del adulto, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia ventricular derecha arritmogénica, aterosclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedad cardiovascular, estenosis de carótida, hemorragia cerebral, síndrome Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolia por colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos congénitos del corazón, cardiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la válvula del corazón,

55

5 infarto de miocardio, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, síndrome Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT largo del prolapso de la  
 10 válvula mitral, enfermedad moyamoya, síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, restenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasis, arteritis temporal, tetralogía de fallot, tromboangiitis obliterante, trombosis, tromboembolia, atresia tricuspídea, venas  
 15 varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasospasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White. Lo preferido es la hipertrofia cardíaca, enfermedad cardíaca congénita del adulto, aneurisma, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedad cardiovascular, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, restenosis, estenosis, trombosis y arteriosclerosis.

Una materia objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

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

Una materia objeto preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a  
 25 multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

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

Una materia objeto preferida de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de  
 35 cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

40 Una materia objeto preferida de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento de tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

45 Una materia objeto adicional 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 la profilaxis de trastornos, en particular, de los trastornos mencionados anteriormente.

Una materia objeto preferida 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 la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente  
 50 carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

Una materia objeto preferida de la presente invención son los compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

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

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero, incluyendo carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula **(I)** y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o a intervalos separados escalonados (por ejemplo, secuencialmente).

En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o separada con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de quinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. En este sentido, lo siguiente es una lista de ejemplos no limitantes de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, KIA 1000394, belotecan, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida,

bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatina, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostana, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatina, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timafalsina, tioguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfan, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporeotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer en conjunto con la radioterapia y/o la intervención quirúrgica. Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirán para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes solos,
- (2) proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera mejor en el paciente con menos complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias con un único agente y otras ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados por separado, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes de cáncer producen efectos antagónicos.

Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar, como tal o en composiciones, en la investigación y en diagnósticos, o como un patrón de referencia analítico, y similares, que son bien conocidos en la materia.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o de manera local. A tal fin, se pueden administrar de un modo adecuado, tal como, por ejemplo, mediante vía oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o una prótesis.

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

Lo adecuado para la administración oral son formas de administración que funcionan como se describe en la técnica anterior y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de forma modificada, que comprende los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (recubiertos y sin recubrir, por ejemplo comprimidos proporcionados con recubrimientos entéricos o recubrimientos cuya disolución se retrata o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen de manera rápida en la cavidad oral o

películas/obleas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

Los ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para la inhalación (Inter alia, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales/soluciones/aerosoles; comprimidos para administrarlos por vía lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos u oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como escayolas, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o prótesis.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de una forma conocida per se mezclando con adyuvantes farmacéuticamente adecuados, no tóxicos e inertes. Los adyuvantes incluyen, entre otras cosas, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitan), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y o agentes que enmascaran el sabor y/o el olor.

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

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

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

Los niveles de dosificación reales y el transcurso de la administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar de manera que se obtenga una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular sin ser tóxica para el paciente.

### 35 **Materiales y procedimientos:**

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso salvo que se indique otra cosa;

las partes son partes por peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se comunicaron bien como valores promedio o como valores medianos, en los que

- el valor promedio, también referido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medianos calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de ensayar una o más lotes sintéticos.

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

#### **1a. Ensayo quinasas CDK9/CicT1:**

CDK9/CicT1-la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo CDK9/CicT1 TR-FRET tal como se describe en los siguientes párrafos:

La CDK9 y la CicT1 humanas recombinantes, de longitud completa, marcadas con His, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía de afinidad Ni-NTA, se compraron de Invitrogen (N.º de cat. PV4131). Como sustrato para la reacción quinasa se usó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede comprar, por ejemplo, de la compañía ERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de CDK9/CicT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditiotritol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] se añadieron y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. Después se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y el sustrato (1,67 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 0,2 µl [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB de (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado 1,2 nM LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nM se midieron en un lector HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores Cl<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

### 1b. Ensayo quinasa CDK9/CicT1 con alto ATP

CDK9/CicT1-la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención se cuantificó a una elevada concentración de ATP tras la preincubación de enzima y compuestos de ensayo empleando el ensayo CDK9/CycT 1 TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

La CDK9 y la CicT1 humanas recombinantes, de longitud completa, marcadas con His, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía de afinidad Ni-NTA, se compraron de Invitrogen (N.º de cat. PV4131). Como sustrato para la reacción quinasa se usó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede comprar, por ejemplo, de la compañía ERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de CDK9/CicT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditiotritol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] se añadieron y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. Después se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y el sustrato (1,67 µM la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 0,2 µl [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB de (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado 1,2 nM LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

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



se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0% exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 0,1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 5,9  $\mu\text{M}$ , 1,7  $\mu\text{M}$ , 0,51  $\mu\text{M}$ , 0,15  $\mu\text{M}$ , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores  $\text{CI}_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

## 2. Ensayo quinasa CDK2/CicE:

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

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y de CDK2 humana y de GST y CicE humana expresadas en células de insectos (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad se compraron a ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción quinasa se usó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma de amida) que se puede comprar, por ejemplo, de la compañía ERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución cien veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2  $\mu\text{l}$  de una solución de CDK2/CicE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] se añadieron y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la preunión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de quinasa. Después se inició la reacción de quinasa mediante la adición de 3  $\mu\text{l}$  de una solución de adenosin-trifosfato (ATP 16,7 M => la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  es 10  $\mu\text{M}$ ) y el sustrato (1,25  $\mu\text{M}$  la concentración final en el volumen de ensayo de 5  $\mu\text{l}$  es 0,75  $\mu\text{M}$ ) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CicE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzimas y se eligió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5  $\mu\text{l}$  de una solución de reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina -XL665 0,2  $\mu\text{l}$  [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB de (pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado 1,2 nM LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077] en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, al 0,2 % (p/v) albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejos entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medida de la transferencia de energía de resonancia del quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm se midieron en un lector TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomaron como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % de exhibición, todos los otros componentes del ensayo, pero sin enzima = inhibición al 100 %). Normalmente, los compuestos del ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 0,1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 5,9  $\mu\text{M}$ , 1,7  $\mu\text{M}$ , 0,51  $\mu\text{M}$ , 0,15  $\mu\text{M}$ , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la dilución en serie preparada por separado antes del ensayo a nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores  $\text{CI}_{50}$  se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

## 3. Ensayo de proliferación:

Las células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor en el cuello del útero humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células humanas de carcinoma del pulmón no microcítico, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC n.º 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello de útero humano resistente a multifármacos, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) se colocaron a una densidad de 5.000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa), 2.500 células/pocillo (A2780), 1.500 células/pocillo (Caco-2) o 1.000 células/pocillo (B16F10) en una placa multitítulo de 96 pocillos en 200  $\mu\text{l}$  de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero de ternero fetal al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con cristal violeta (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó con medio de cultivo fresco (200  $\mu\text{l}$ ) al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0  $\mu\text{M}$ , así como en el intervalo de 0,001-10  $\mu\text{M}$ ; la concentración final del disolvente dimetil sulfóxido fue el 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en la presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó mediante tinción de las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20  $\mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron mediante adición de 100  $\mu\text{l}$ /punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1 % (pH 3,0). Tras tres ciclos de lavado de las células

teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió mediante adición de 100  $\mu$ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio del número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0  $\mu$ m) (= 100 %). Los valores de  $CI_{50}$  (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Las células de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 no adherentes (DSMZ ACC 554) se cultivaron a una densidad de 5.000 células/pocillo en una placa multitítulo de 96 pocillos en 100  $\mu$ l de medio de crecimiento suplementado con suero de ternera fetal al 10 %. Después de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega), mientras que se añadieron 50  $\mu$ l de compuesto de ensayo que contiene el medio a los pocillos de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo de 0,001-10  $\mu$ M y controles DMSO; la concentración final del disolvente dimetil sulfóxido fue el 0,5 %). La viabilidad celular se evaluó tras 72 horas de exposición 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 en los datos de medición que se normalizaron a las células tratadas con vehículo (DMSO) (= 100 %) y las lecturas de medición se tomaron inmediatamente antes de la exposición al compuesto (= 0 %).

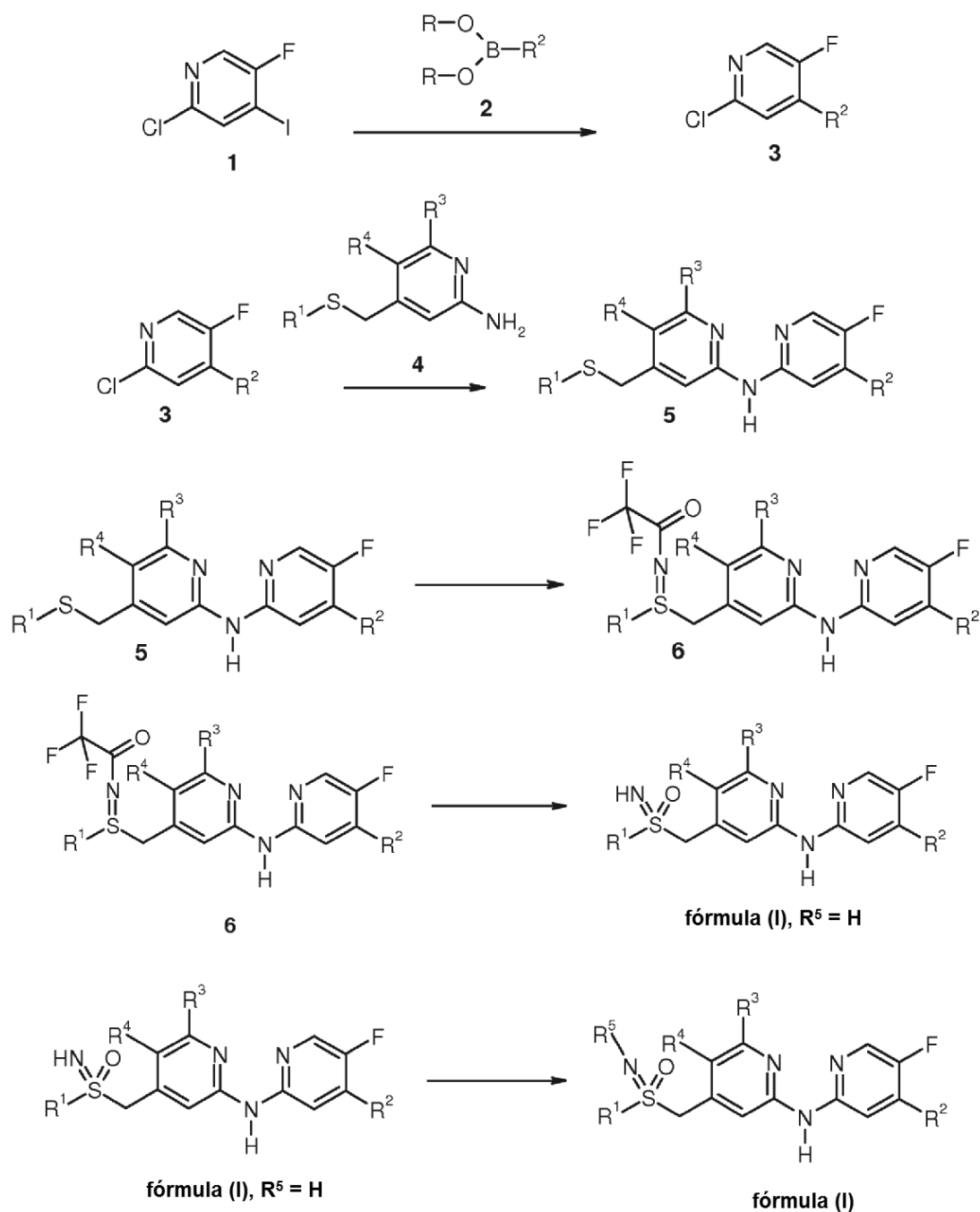
Las sustancias se ensayaron en las siguientes líneas celulares que representan las indicaciones citadas en una manera ejemplar:

Línea celular	Fuente	Indicación
B16F10	ATCC	melanomas
HeLa	ATCC	carcinomas de cuello de útero
NCI-H460,	ATCC	carcinomas del pulmón no microcíticos
A2780	ECACC	carcinomas de ovario
DU 145	ATCC	carcinomas de próstata humana independiente de hormona
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH	carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos
Caco-2	ATCC	carcinomas colorrectales
MOLM-13	DSMZ	leucemias mieloides agudas

## Ejemplos Preparativos

### Síntesis de compuestos

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



En la primera etapa, se hace reaccionar 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (1; n.º CAS 884494-49-9) con un derivado de ácido borónico  $R^2\text{-B(OR)}_2$  de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (3). El derivado de ácido borónico (2) puede ser un ácido borónico ( $R = \text{-H}$ ) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico ( $R = \text{-CH(CH}_3)_2$ ), o un éster obtenido a partir del pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un benzofuran-7-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ( $R\text{-R} = \text{-C(CH}_3)_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$ ).

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

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

5 La reacción se realiza a intervalos de temperaturas de temperatura ambiente (*es decir* aprox. 20 °C) al punto de ebullición del disolvente respectivo. Además, la reacción puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción se completa preferentemente después de 1 a 36 horas del tiempo de reacción.

10 En la segunda etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula **(3)** con una piridin-2-amina adecuada de fórmula **(4)**, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general **(I)**, para dar un compuesto de fórmula (5). Dichas piridin-2-aminas de la fórmula **(4)** pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado bien conocidos para la persona experta en la materia, tales como ácidos piridin-4-carboxílicos, por transformaciones del grupo funcional convencional, tales como reducción de dicho ácido carboxílico al correspondiente grupo hidroximetilo, seguido de *por ejemplo*, mediante cloración y desplazamiento nucleófilo, *por*

15 *ejemplo*, con metanotiolato sódico, como se describe con detalle en la Sección Experimental, para introducir el resto tioéter unido a C-4. El grupo amino presente en compuestos de la fórmula **(4)** puede introducirse *por ejemplo* por reacción de una 2,6-difluoropiridina con amoníaco (véase la sección Experimental y el documento WO 2006/076131). La reacción de acoplamiento of **(3)** y **(4)** puede llevarse a cabo realizarse mediante una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizado con paladio (para una revisión sobre las reacciones de acoplamiento cruzado C-N, véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2<sup>a</sup> ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

20 En el presente documento, se prefiere el uso de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-di-il)bis(difenilfosfane) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se ejecutan preferentemente en argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

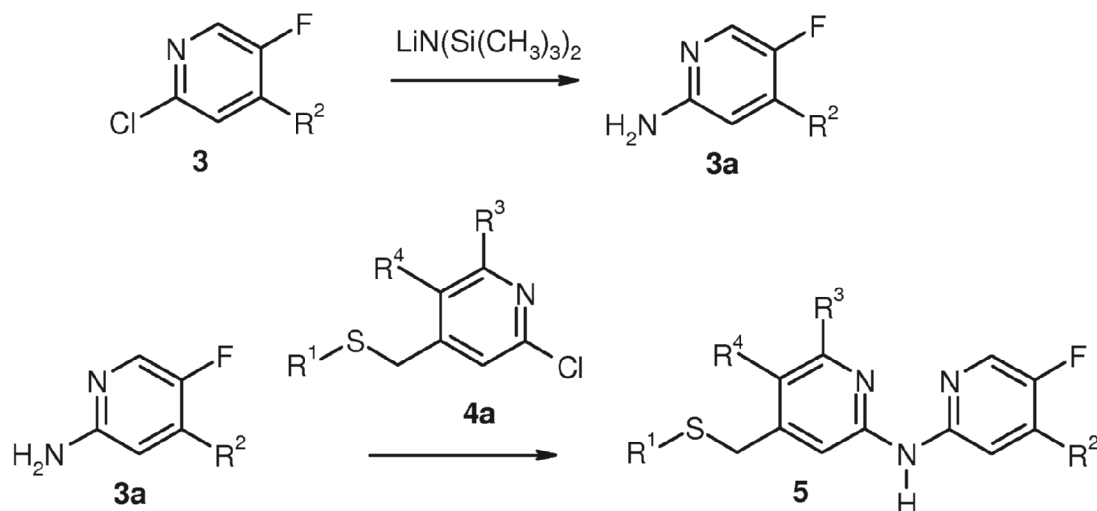
25 En la tercera etapa, la iminación de un compuesto de fórmula **(5)** da la sulfilimina correspondiente de fórmula (6) (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Organic Letters, 2004, 6, 1305; b) J. Krüger y col., documento WO 2012/038411). Dicha iminación se realiza haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **(5)** con trifluoroacetamida y un oxidante adecuado, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de una base, tal como un alcóxido alcalino, preferentemente *terc*-butóxido sódico, en un disolvente adecuado, tal como un éter cíclico, *por ejemplo*, dioxano o tetrahidrofurano.

30 La oxidación de la sulfilimina de fórmula **(6)** opcionalmente seguido de la desprotección del grupo trifluoroacetilo, da la sulfoximina N-desprotegida de fórmula **(I)** (véase, por ejemplo: a) A. Plant y col., documento WO 2006/037945; b) J. Krüger y col., documento WO 2012/038411). Dicha oxidación se realiza haciendo reaccionar compuestos de la fórmula **(6)**, preferentemente con un oxidante basado en peroxomonosulfato, tal como Oxone® (CAS No. 37222-66-5) a un pH inferior a 11, preferentemente en el intervalo de pH neutro, dando lugar a compuestos de la fórmula **(I)**, en la que R<sup>5</sup> representa trifluoroacetilo (-C(O)CF<sub>3</sub>), que puede separarse de NH-sulfoximinas formadas concomitantemente, en la que R<sup>5</sup> representa hidrógeno, por medio de cromatografía, y en el que el procedimiento completo de escisión de dicho grupo trifluoroacetilo puede realizarse por tratamiento con un carbonato alcalino o alcalinotérreo, preferentemente carbonato potásico, en un alcohol adecuado, tal como un alcohol alifático alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-OH, preferentemente metanol. Los procedimientos de oxidación alternativos, incluyen, pero sin limitación, el uso de permanganato potásico en una cetona alifática inferior, tal como acetona.

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

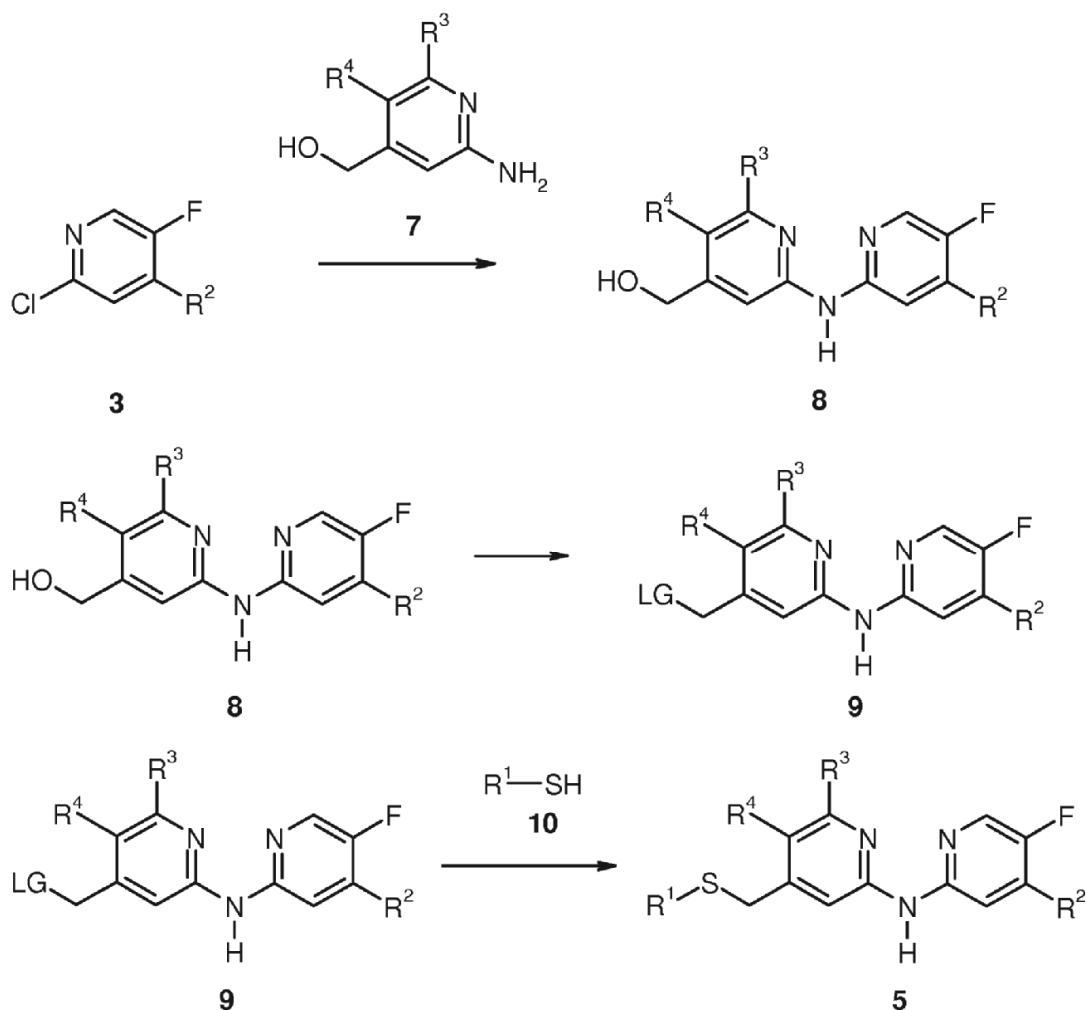
- 45 - Alquilación: véase por ejemplo: a) U. Lücking y col., documento US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm y col., Synthesis 2009, 10, 1601.
- Acilación: véase por ejemplo: a) C. Bolm y col., Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm y col., Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm y col., Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- 50 - 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., documento 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., documento US2007/0191393.
- 55 - 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., documento US2007/191393.
- Reacción con cloroformiatos: véase por ejemplo: a) P.B. Kirby y col., documento 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., documento WO2005/37800.
- 60 - Reacción con bromuro de cianógeno: 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., documento WO 2011/29537.

Como alternativa, pueden aproximarse intermedios de la fórmula (5), como se muestra en el Esquema 1a, haciendo reaccionar intermedios de la fórmula (3), que están disponibles como se muestra *anteriormente* en el Esquema 1, con hexametildisilazano de litio, para dar las piridin-2-aminas correspondiente de e la fórmula (3a). Dichas piridin-2-aminas de la fórmula (3a) se hacen reaccionar posteriormente con 2-cloropiridinas de la fórmula (4a), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), en una reacción de acoplamiento C-N como se describe *anteriormente* para el acoplamiento de los compuestos de las fórmulas (3) y (4), para dar intermedios de bis-piridina amina de la fórmula (5), que además, pueden convertirse en los compuestos de la invención, como se muestra en el Esquema 1. Pueden prepararse 2-cloropiridinas de la fórmula (4a) a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, usando procedimientos conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo como se describe para la síntesis de compuestos de la fórmula (4) y, con más detalle, en la Sección Experimental.



Esquema 1a

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



En la primera etapa, un compuesto de fórmula (3) en la que R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I), puede hacerse reaccionar con una piridin-2-amina adecuada de fórmula (7), en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (8). Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo realizarse mediante una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizado con paladio (para una revisión sobre las reacciones de acoplamiento cruzado C-N, véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004), por ejemplo usando tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenil-fosfano) y carbonato de cesio en dioxano.

Las piridin-2-aminas de fórmula (7) están disponibles en el mercado en determinados casos, o pueden prepararse por procedimientos conocidos para la persona experta en la materia, *por ejemplo*, por reducción de los ácidos carboxílicos o ésteres correspondientes de los mismos.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (8), en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), puede convertirse a un compuesto de fórmula (9), en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) y en la que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo, por ejemplo usando cloruro de tionilo en NMP o DMF y DCM para la formación de derivados de cloruro de bencilo (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de derivados de bromuro de bencilo (LG = Br) es el uso de tetrabromometano y trifenilfosfano en DCM (véase por ejemplo: Polla y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151).

En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (9) puede convertirse a un tioéter de fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con los tioles adecuados de fórmula (10), en la que R<sup>1</sup> es como se define para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas, produciendo los tioéteres correspondientes de fórmula (5) (véase por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519). Los tioles de fórmula (10) son conocidos para la

persona experta en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

En las etapas finales, el tioéter de fórmula (5) se convierte a la sulfoximina correspondiente de fórmula (I) como se describe en el Esquema 1.

### Preparación de compuestos:

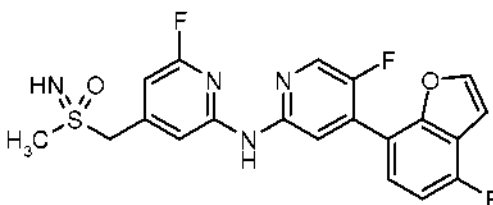
#### 5 **Abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen a continuación:**

10 a (amplio); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (diisopropiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); ES (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido meta-cloroperoxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); p (pentuplete); Oxone® (sal triple de 2KHSO<sub>5</sub> \* KHSO<sub>4</sub> \* K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro paladio (II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); c (cuadruplete); TA (temperatura ambiente); s (singlete); ac. sat. (acuoso saturado); SiO<sub>2</sub> (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (triplete).

15 Los nombres IUPAC de los ejemplos se generaron usando el programa 'ACD/Name batch version 12,01' de ACD LABS.

#### Ejemplo 1:

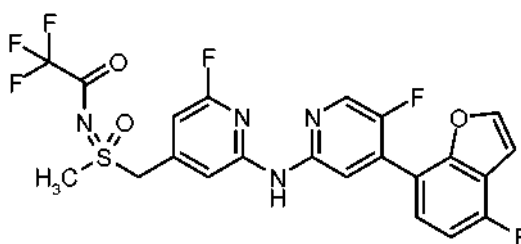
**(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-fluoro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**



20

#### Ejemplo 2:

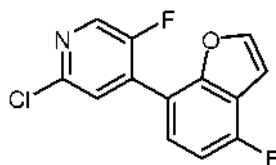
**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[[2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida**



25

#### **Preparación del Intermedio 1.1:**

**2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina**

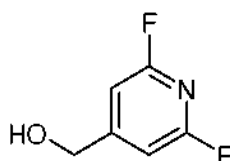


30 En una atmósfera de argón, una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-yodopiridina (614 mg; 2,26 mmol; Manchester Organics, n.º CAS 884494-49-9), ácido (4-fluoro-1-benzofuran-7-il)borónico (472 mg; 2,49 mmol; ABCR, n.º CAS 1204580-77-7) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (185 mg; 0,23 mmol;

- 5 Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (3,39 ml) y 1,2-dimetoxietano (11,78 ml) se agitó durante 90 minutos a 40 °C. Después de un periodo de refrigeración, el baño se vertió en agua y se diluyó con acetato de etilo. Después de la separación de fase, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa diluida de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/diclorometano) para producir el compuesto del título (257 mg; 0,97 mmol).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,63 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H).

**Preparación del Intermedio 1.2:**

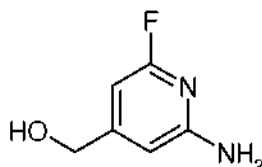
- 10 **(2,6-Difluoropiridin-4-il)metanol**



- 15 A una solución en agitación de ácido 2,6-difluoropiridin-4-carboxílico (5,32 g; 32,8 mmol; Matrix Scientific, n.º CAS 88912-23-6) en THF (85 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en THF (13,2 ml; 131,2 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante una noche. Después, se añadió cuidadosamente MeOH (15,9 ml) a la mezcla en agitación mientras que se enfriaba con un baño de hielo. El baño se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro de Whatman y se concentró para producir el compuesto del título (4,85 g).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,06 (s, 2H), 5,68 (t, 1H), 4,62 (d, 2H).

- 20 **Preparación del Intermedio 1.3:**

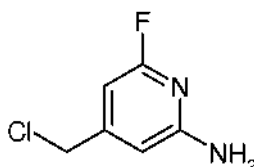
**(2-Amino-6-fluoropiridin-4-il)metanol**



- 25 Una mezcla de (2,6-difluoropiridin-4-il)metanol (330 mg; 2,27 mmol, intermedio 1.2) y una solución acuosa al 33 % p/p de amoníaco (19,8 ml) se puso en un tubo para microondas. La mezcla se dejó reaccionar a 110 °C durante 6 horas en el tubo cerrado herméticamente en irradiación con microondas. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron sobre sulfato sódico. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (209 mg, 1,41 mmol).  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,28 (dd, 1H), 6,22 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,37 (d, 2H).

**Preparación del Intermedio 1.4:**

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



- 35 A una solución en agitación de (2-amino-6-fluoropiridin-4-il)metanol (194 mg; 1,36 mmol, intermedio 1.3) en DCM (6,6 ml) y NMP (0,44 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,25 ml; 3,41 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. El baño se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre

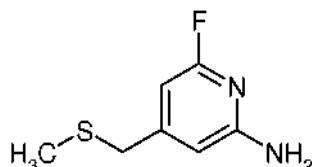


gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir el producto deseado (161 mg; 0,94 mmol).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,45 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,61 (s, 2H).

#### Preparación del Intermedio 1.5:

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

5



10

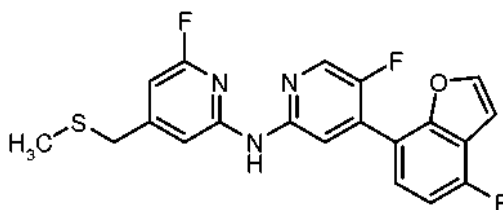
Se añadió metanotiolato sódico (99 mg; 1,34 mmol) a una solución en agitación de 4-(clorometil)-6-fluoropiridin-2-amina (110 mg; 0,67 mmol, intermedio 1,4) en etanol (5,5 ml) a 0 °C. El baño frío se retiró y el baño se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El baño se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (117 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,29 (s, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

#### Preparación del Intermedio 1.6:

##### **5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**

15



20

Una mezcla de 6-fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (206 mg; 1,2 mmol; preparada como se describe para el Intermedio 1,5), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina (255 mg; 0,96 mmol; Intermedio 1.1), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (N) metil-*tert*-butiléter (79 mg; 0,096 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (45,7 mg; 0,096 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (1,01 g; 4,8 mmol) en tolueno (25,4 ml) y NMP (2,5 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el baño se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (295 mg; 0,68 mmol).

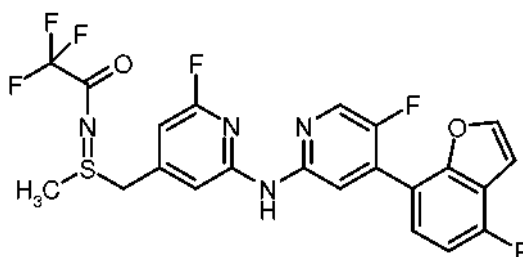
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

#### Preparación del Intermedio 1.7:

30

##### **(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-fluoro-6-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino}piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida**



En una atmósfera de argón, una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (29 mg; 1,34 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió gota a gota a una solución de *tert*-butóxido sódico (66,5 mg; 0,67 mmol) en dioxano (3 ml), de modo que la

temperatura de la mezcla permaneció por debajo de 10 °C. Posteriormente, una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (144 mg; 0,5 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación, de modo que la temperatura de la mezcla permaneció por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, una solución de 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-(6-fluoro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il)piridin-2-amina (290 mg; 0,67 mmol, intermedio 1.6) en dioxano (3 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos. El baño se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de sulfito sódico (10 %). El baño se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (287 mg; 0,53 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,30 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,67-4,44 (m, 2H), 2,82 (s, 3H).

#### Preparación de los productos finales:

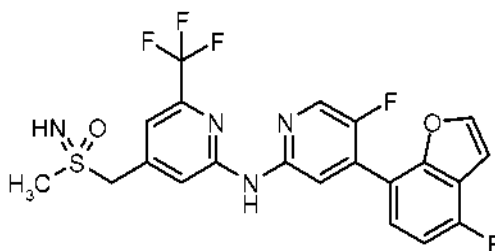
A una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida (100 mg; 0,183 mmol, intermedio 1.7) en metanol (7 ml) agua (0,2 ml) se le añadió una solución de Oxone® (95,8 mg; 0,156 mmol) en agua (0,58 ml). El pH se mantuvo entre 6,8 y 7,2 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido potásico (5%), si fuese necesario. La mezcla se agitó durante 60 min. Se añadieron dos porciones adicionales de Oxone® (2x 45 mg; 2x 0,074 mmol) después de 90 min y 120 min de tiempo de reacción. El pH de la mezcla se mantuvo entre 6,8 y 7,2 todo el tiempo. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito sódico (10 %), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-(6-fluoro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il)piridin-2-amina (17,4 mg; 0,04 mmol; ejemplo 1) y (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida (42,8 mg; 0,08 mmol; ejemplo 2).

**Ejemplo 1:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,21 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 2:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,56 (s, 3H).

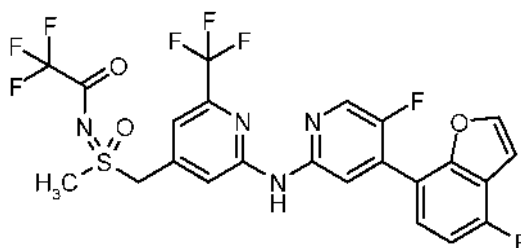
#### Ejemplo 3:

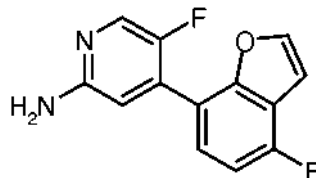
(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-[4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-amina



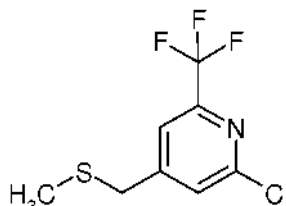
#### Ejemplo 4:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida

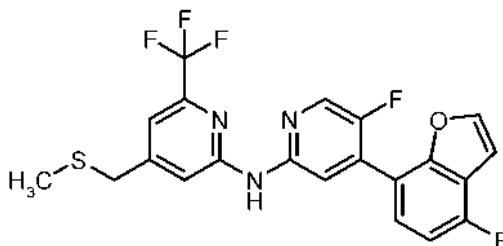


**Preparación del Intermedio 3.1:****5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina**

- 5 Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M; 2,03 ml; 2,03 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se añadió a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina (270 mg; 1,02 mmol, preparada como se describe para el intermedio 1.1), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18,6 mg; 0,02 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (19,3 mg; 0,04 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en THF (2 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas.
- 10 La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió agua (10 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente en agitación, se añadió cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (133 mg; 0,47 mmol).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,13 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,99 (s, 2H).

**Preparación del Intermedio 3.2:****2-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina**

- 20 Se añadió metanotiolato sódico (254 mg; 3,6 mmol) a una solución en agitación de 2-cloro-4-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (490 mg; 1,18 mmol; Anichem LLC; n.º CAS 1196154-47-8) en etanol (15 ml) a 0 °C. El baño frío se retiró y el baño se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El baño se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por
- 25 cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (446 mg; 1,68 mmol).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,91 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

**Preparación del Intermedio 3.3:****5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-[4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il]piridin-2-amina**

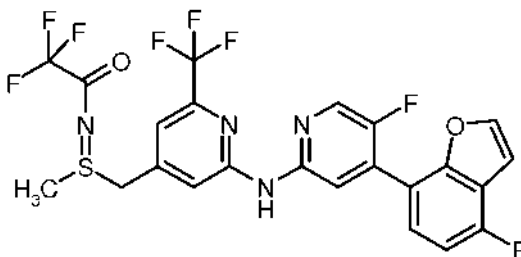
- 30 Una mezcla de 2-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridina (100 mg; 0,35 mmol, intermedio 3.2), 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina (125 mg; 0,442 mmol, intermedio 3.1), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*tert*-butiléter (29 mg; 0,035 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (16,8 mg; 0,035 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (375 mg; 1,76 mmol) en tolueno (9,4 ml) y NMP (0,94 ml) se agitó en una
- 35

atmósfera de argón a 110 °C durante 180 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el baño se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (140 mg; 0,29 mmol).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,35 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

#### Preparación del Intermedio 3.4:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida



10 En una atmósfera de argón, una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (61,4 mg; 0,527 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota a una solución de *tert*-butóxido sódico (26,1 mg; 0,26 mmol) en dioxano (2 ml), de modo que la temperatura de la mezcla permaneció por debajo de 10 °C. Posteriormente, una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (56,5 mg; 0,198 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación, de modo que la temperatura de la mezcla permaneció por debajo de 10 °C. Después, la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, una solución de 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina (128 mg; 0,264 mmol, intermedio 3.3) en dioxano (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos. El baño se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de sulfito sódico (10 %). El baño se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (109 mg; 0,18 mmol).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,52 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,77-4,48 (m, 2H), 2,83 (s, 3H).

#### 25 Preparación de los productos finales:

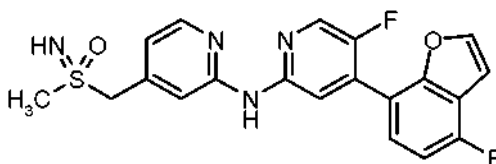
A una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida (98 mg; 0,162 mmol, intermedio 3.4) en metanol (7 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió una solución de Oxone® (84,6 mg; 0,137 mmol) en agua (0,58 ml). El pH se mantuvo entre 6,8 y 7,2 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido potásico (5%), si fuese necesario. La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito sódico (10 %), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina (40,2 mg; 0,08 mmol; ejemplo 3) y (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida (20,3 mg; 0,04 mmol; ejemplo 4).

**Ejemplo 3:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,43 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,92 (s, 3H).

**Ejemplo 4:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,58 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,29-5,20 (m, 2H), 3,60 (s, 3H).

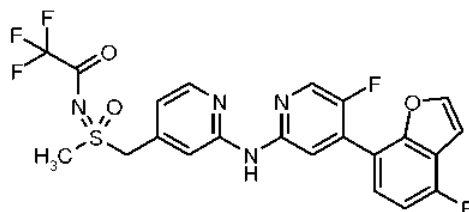
#### Ejemplo 5:

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina



**Ejemplo 6:**

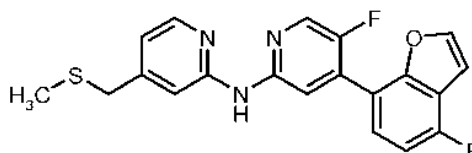
**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]acetamida**



5

**Preparación del Intermedio 5.1:**

**5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**



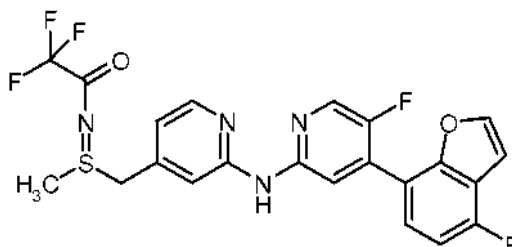
10 Una mezcla de 4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (1,3 g; 8,47 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd., n.º CAS 179554-98-4), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina (1,8 g; 6,77 mmol; véase el Intermedio 1.1), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (560 mg; 0,678 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (323 mg; 0,678 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (7,19 g; 33,87 mmol) en tolueno (180 ml) y NMP (18 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el baño se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (2,63 g; 6,52 mmol).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,85 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,18-8,08 (m, 3H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

20

**Preparación del Intermedio 5.2:**

**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)- $\lambda^4$ -sulfanilideno]acetamida**



25

En una atmósfera de argón, una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (1,513 g; 12,98 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió gota a gota a una solución de *terc*-butóxido sódico (643,1 mg; 6,49 mmol) en dioxano (50 ml). Posteriormente, una solución recién preparada de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,39 g; 0,5 mmol) en dioxano (50 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación. Después, la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, una solución de 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (2,62 g; 6,49 mmol; intermedio 5.1) en dioxano (50 ml) se añadió gota a gota a la mezcla en agitación. La mezcla se agitó durante 60 minutos. El baño se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución acuosa de sulfito sódico (10 %). El baño se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (2,2 g; 3,84 mmol).

30

35

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,62-4,40 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

#### Preparación de los productos finales:

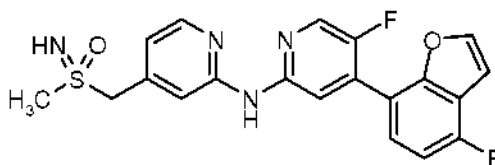
5 A una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida (2,01 g; 3,82 mmol, intermedio 5.2) en metanol (280 ml), agua (5 ml) se le añadió una solución de Oxone® (que contenía peroximonosulfato potásico) (2,93 g; 4,77 mmol) en agua (14 ml). El pH se mantuvo a 7,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido potásico (5 %), si fuese necesario. La mezcla se agitó durante 25 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de sulfito sódico (10 %), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo/MeOH) para producir (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (121 mg; 0,21 mmol; ejemplo 5) y (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)óxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]-acetamida (1,09 g; 2,14 mmol; ejemplo 6).

15 **Ejemplo 5:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,92 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,89 (s, 3H).

**Ejemplo 6:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,06 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

#### Procedimiento alternativo para la preparación del ejemplo 5:

20 **(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**

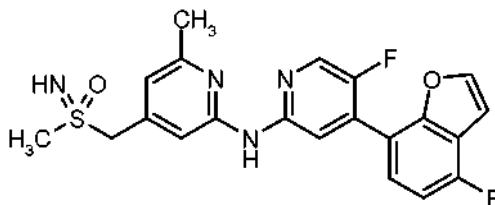


25 A una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)óxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida (335 mg; 0,657 mmol; Ejemplo 6) en metanol (50 ml) se le añadió carbonato potásico (454 mg; 3,28 mmol). El baño se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo/metanol), seguido de cristalización en etanol para dar el compuesto del título (179 mg; 0,43 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,92 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,89 (s, 3H).

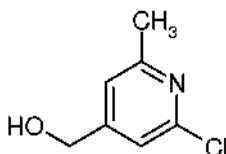
30 **Ejemplo 7:**

**(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**



#### Preparación del Intermedio 7.1:

35 **(2-Cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol**

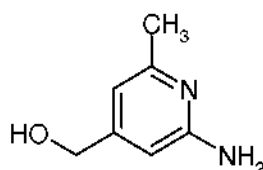


A una solución en agitación de ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (2 g; 11,1 mmol; ACROS Organics, n.º CAS 25462-85-5) en THF (29 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de complejo borano-tetrahidrofurano en THF (33,2 ml; 33,2 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante una noche. Después, el baño se diluyó con EtOAc (350 ml) y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N; 330 ml). Después de la separación de fase, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó (sulfato sódico) y se concentró para producir el compuesto del título (1,67 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,19 (d, 1H), 5,48 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

#### Preparación del Intermedio 7.2:

##### **(2-Amino-6-metilpiridin-4-il)metanol**

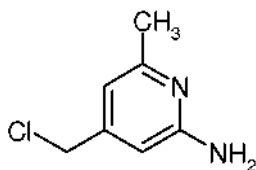


Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M; 12,69 ml; 12,69 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se añadió a una mezcla de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)metanol (1 g; 6,34 mmol, intermedio 3,1), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (116,6 mg; 0,127 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (120,9 mg; 0,254 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en THF (12,5 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 M hasta que se alcanzó un valor de pH entre 4 y 6. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente en agitación y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N) para ajustar un valor de pH entre 10 y 11. Después de la adición de salmuera (150 ml) la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/metanol) para producir el compuesto del título (600 mg; 4,34 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 11,08-11,05 (m, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (t, 1H), 4,31 (d, 2H), 2,19 (s, 3H).

#### Preparación del Intermedio 7.3:

##### **4-(Clorometil)-6-metilpiridin-2-amina**

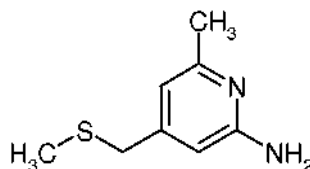


A una solución en agitación de (2-amino-6-metilpiridin-4-il)metanol (306 mg; 2,22 mmol, intermedio 7.2) en DCM (10,8 ml) y NMP (0,72 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,4 ml; 5,54 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. El baño se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo /metanol) para producir el producto deseado (360 mg; 1,77 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,36 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,24-2,20 (m, 3H).

#### Preparación del Intermedio 7.4:

##### **6-Metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina**

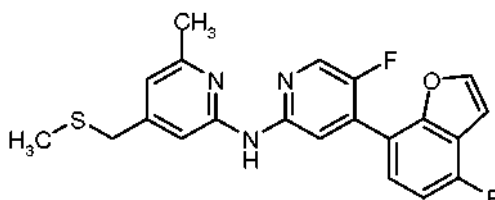


Se preparó el Intermedio 7.4 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 4-(clorometil)-6-metilpiridin-2-amina (Intermedio 7.3).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,28 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

5 **Preparación del Intermedio 7.5:**

**5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**

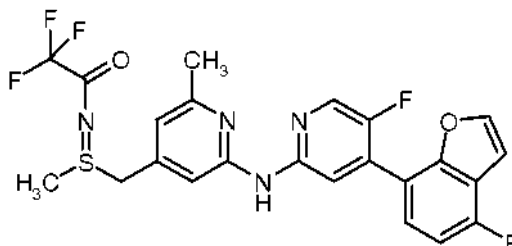


10 Se preparó el Intermedio 7.5 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.6 usando 6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (Intermedio 7.4) y 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina (Intermedio 1.1).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,79 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

**Preparación del Intermedio 7.6:**

15 **(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-metilpiridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida**



20 Se preparó el Intermedio 7.6 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.7 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (Intermedio 7.5).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,96 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

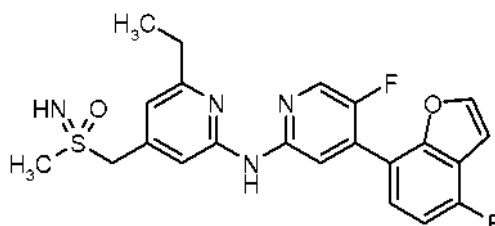
**Preparación del producto final:**

25 Se preparó el Ejemplo 7 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-metilpiridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetamida (Intermedio 7.6).

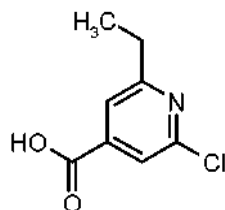
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,86 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

**Ejemplo 8:**

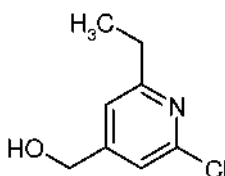
30 **(rac)-N-{6-Etil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina**



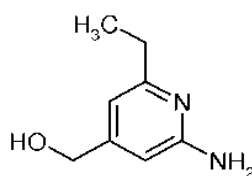


**Preparación del Intermedio 8.1:****Ácido 2-cloro-6-etilpiridin-4-carboxílico**

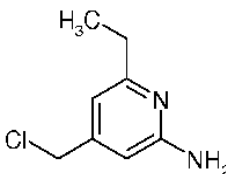
- 5 Se añadió oxiclорuro de fósforo (19,8 ml; 213,1 mmol) a ácido 6-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (2,5 g; 14,2 mmol; Manchester Organics Ltd.; n.º CAS 54881-17-3). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después, el baño se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se añadió a agua enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con DCM y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,6 g; 13,31 mmol).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 13,89 (s a, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 2,82 (c, 2H), 1,23 (t, 3H).

**10 Preparación del Intermedio 8.2:****(2-Cloro-6-etilpiridin-4-il)metanol**

- 15 Se preparó el intermedio 8.2 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 7.1 ácido usando 2-cloro-6-etilpiridin-4-carboxílico (Intermedio 8.1).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,19 (d, 1H), 5,48 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

**Preparación del Intermedio 8.3:****(2-Amino-6-etilpiridin-4-il)metanol**

- 20 Se preparó el Intermedio 8.3 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 7.2 usando (2-cloro-6-etilpiridin-4-il)metanol (Intermedio 8.2).  
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,27 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,12 (t, 1H), 4,32 (d, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

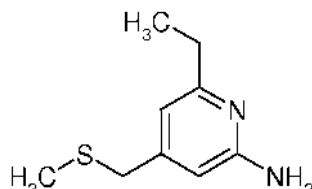
**Preparación del Intermedio 8.4:****4-(Clorometil)-6-etilpiridin-2-amina**

Se preparó el Intermedio 8.4 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 7.3 usando (2-amino-6-etilpiridin-4-il)metanol (Intermedio 8.3).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,37 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 1,15 (t, 3H).

#### Preparación del Intermedio 8.5:

#### 5 6-Etil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina

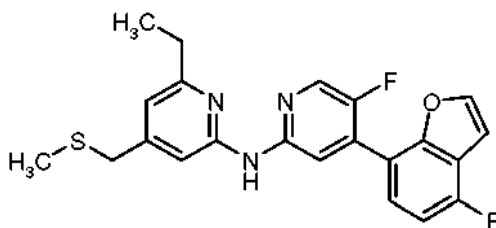


Se preparó el Intermedio 8.5 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 4-(clorometil)-6-etilpiridin-2-amina (Intermedio 8.4).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 6,29 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,49-2,43 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

#### Preparación del Intermedio 8.6:

#### N-{6-Etil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina



15 Se preparó el Intermedio 8.6 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.6 usando 6-etil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-amina (Intermedio 8.5) y 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridina (Intermedio 1.1).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,79 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,61 (c, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,14 (t, 3H).

#### Preparación del Intermedio 8.7:

#### (rac)-N-[[2-Etil-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se preparó el Intermedio 8.7 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermedio 1.7 usando N-{6-etil-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina (Intermedio 8.6).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,96 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,58-4,36 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,62 (c, 2H), 1,15 (t, 3H).

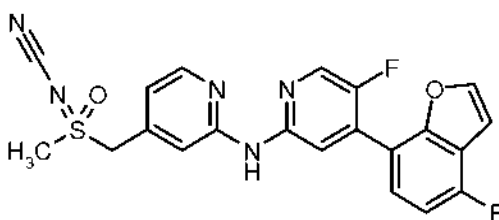
**Preparación del producto final:**

Se preparó el Ejemplo 8 en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-N-[[[(2-etil-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-4-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 8.7).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,86 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,39-4,27 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,63 (c, 2H), 1,15 (t, 3H).

**Ejemplo 9:**

10 (rac)-[[[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]cianamida

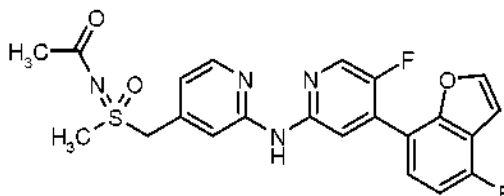


15 Se disolvió (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (60 mg; 0,145 mmol; Ejemplo 5) en DCM (4 ml). A esta solución se le añadieron bromuro de cianógeno (solución 3 M en DCM; 72,4 μl; 0,217 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (19,4 mg; 0,159 mmol). El baño se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Después, el baño se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (27,6 mg; 0,03 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,07 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,10-5,00 (m, 2H), 3,46 (s, 3H).

**Ejemplo 10:**

(rac)-N-[[[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]acetamida

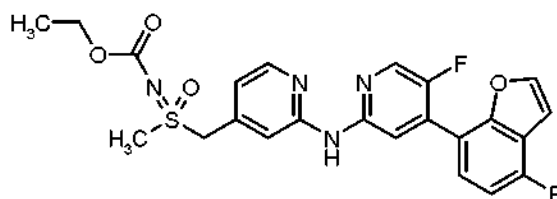


25 Se añadió cloruro de acetilo (16,1 mg; 0,20 mmol) a una solución en agitación de (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina (90 mg; 0,185 mmol; Ejemplo 5) y trietilamina (46,7 mg; 0,46 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA antes de que se diluyera con agua y se extrajera dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto del título (39,8 mg; 0,09 mmol).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,02 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,91-4,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

**Ejemplo 11:**

[[[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno]carbamato de (rac)-etilo



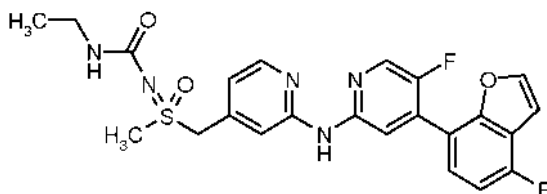
35

Se añadió gota a gota cloroforniato de etilo (26,8 mg; 0,24 mmol) a una solución en agitación de (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-piridin-2-il}piridin-2-amina (90 mg; 0,185 mmol; Ejemplo 5) en piridina (3 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA antes de que se concentrara a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (60,9 mg; 0,13 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,02 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,92-4,83 (m, 2H), 3,99 (c, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

### 10 Ejemplo 12:

**(rac)-1-Etil-3-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno}urea**

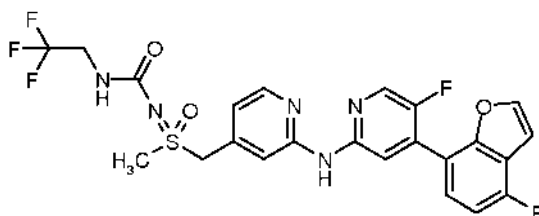


Se añadió isocianato de etilo (13,4 mg; 0,19 mmol) a una solución en agitación de (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-piridin-2-il}piridin-2-amina (90 mg; 0,185 mmol; Ejemplo 5) y trietilamina (19 mg; 0,19 mmol) en DMF (3 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 20 horas a TA antes de diluirse con una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto del título (49,3 mg; 0,10 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,95 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,78 (t, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,03-2,94 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

### Ejemplo 13:

**(rac)-1-[[2-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ<sup>6</sup>-sulfanilideno}-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea**

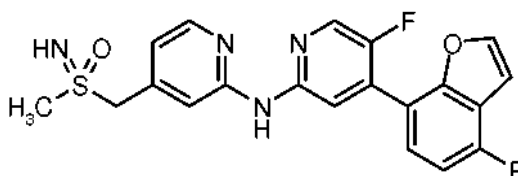


Se añadió 2,2,2-trifluoroetilisocianato (23,1 mg; 0,19 mmol) a una solución en agitación de (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-piridin-2-il}piridin-2-amina (90 mg; 0,185 mmol; Ejemplo 5) y trietilamina (19 mg; 0,19 mmol) en DMF (3 ml) a TA. La mezcla se agitó durante 20 horas a TA antes de diluirse con una solución acuosa de cloruro sódico y se extrajo veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto del título (42,2 mg; 0,08 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,95 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).

### 35 Ejemplos 14 y 15:

**Enantiómeros de 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}piridin-2-amina**



Se separó 1 g de (5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-piridin-2-il}piridin-2-amina racémica (Ejemplo 5) en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral:

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC			
<b>Columna:</b>	Chiralpak IA de 5 µm 250x30 mm			
<b>Disolvente:</b>	acetonitrilo/etanol/dietilamina 90:10:0,1 (v/v/v)			
<b>Flujo:</b>	50 ml/min			
<b>Temperatura:</b>	TA			
<b>DetECCIÓN:</b>	UV 280 nm			
<b>Fraciones</b>	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento	Rotación óptica específica
<b>Ejemplo 14 Enantiómero 1</b>	7,8 -9,6 min	> 99,9 %	275 mg	$[\alpha]_D^{20} = + 10,9^\circ$ (c = 1,0 g/ml, DMSO)
<b>Ejemplo 15 Enantiómero 2</b>	9,8 -12,3. min	97,6 %	245 mg	$[\alpha]_D^{20} = -10,6^\circ$ (c = 1,0 g/ml, DMSO)

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

5

Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-fluoro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
2		(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[(2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil](metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}acetamida
3		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
4		(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}acetamida

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
5		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
6		(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-{(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil}(metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}acetamida
7		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
8		(rac)-N-{6-Etil-4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina
9		(rac)-{[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil}(metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}cianamida
10		(rac)-N-{(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil}(metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}acetamida
11		(rac)-Etil{[(2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il)metil}(metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno}carbamato

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
12		(rac)-1-Etil-3-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno]urea
13		(rac)-1-[[2-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido-λ <sup>6</sup> -sulfanilideno]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
14		(+)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
15		(-)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina

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

Los valores de  $CI_{50}$  (concentración inhibitora al 50 % del efecto máximo) se indicaron en nM, "n.e." significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo.

①: Número de ejemplo

②:  $CI_{50}$  (CDK9): ensayo de quinasa CDK9/CicT1 tal como se describe en el Procedimiento 1a de Materiales y procedimientos

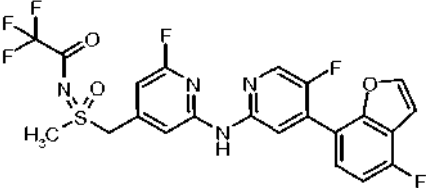
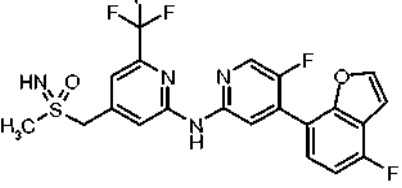
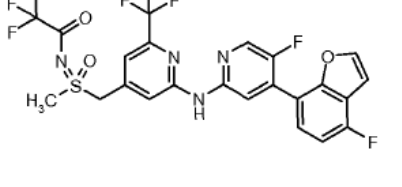
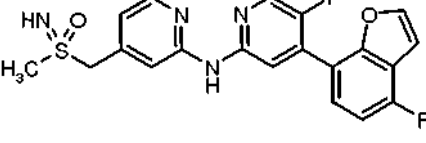
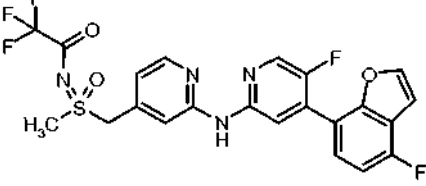
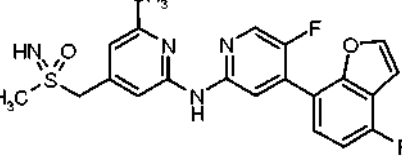
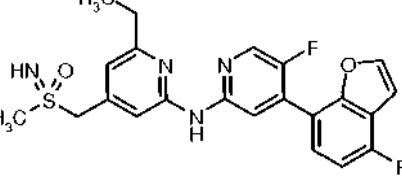
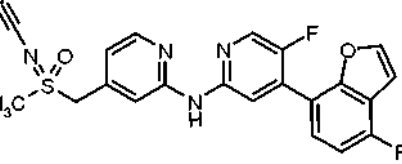
③:  $CI_{50}$  (CDK2): ensayo de quinasa CDK2/CicE tal como se describe en el Procedimiento 2 de Materiales y procedimientos

④: Selectividad de CDK9 sobre CDK2:  $CI_{50}$  (CDK2) /  $CI_{50}$  (CDK9) de acuerdo con los Procedimientos 1a y 2a de Materiales y procedimientos

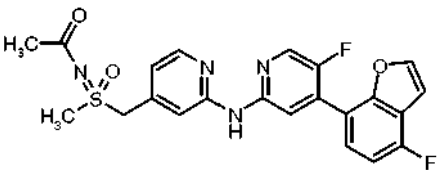
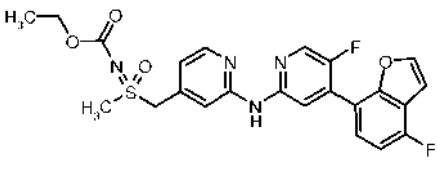
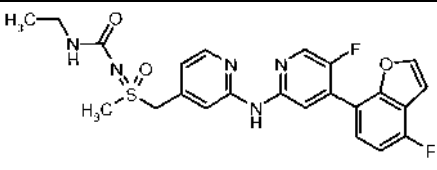
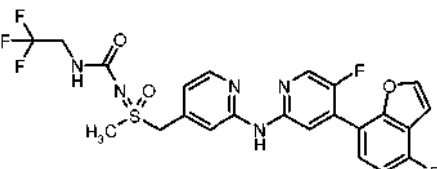
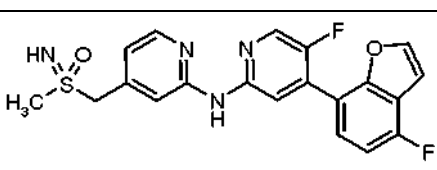
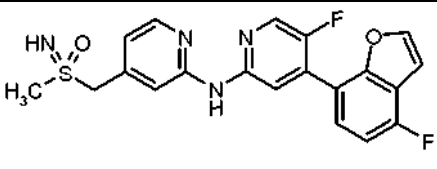
⑤:  $CI_{50}$  (CDK9 con alto ATP): Ensayo de quinasa CDK9/CicT1 tal como se describe en el Procedimiento 1b de Materiales y procedimientos

**Tabla 2**

① Estructura	②	③	④	⑤
1 	4	42	11	1,5

①	Estructura	②	③	④	⑤
2		7	380	54	7,8
3		5,8	21	3,6	2,7
4		19	110	5,8	7
5		3,4	130	38	2
6		4,9	540	110	6,4
7		2,1	39	19	1,3
8		n.e.	14	n.e.	1,3
9		2,6	146	56	1,6



① Estructura	②	③	④	⑤
10 	2,7	166	61	2,3
11 	3,1	138	45	2
12 	2,6	113	44	1,9
13 	2,6	280	108	2,3
14 	n.e.	142	n.e.	n.e.
15 	n.e.	121	n.e.	n.e.

**Tabla 3:** Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 y MOLM-13 mediante compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada tal como se describe en el Procedimiento 3 de Materiales y procedimientos. Todos los valores de  $CI_{50}$  (concentración inhibitora al 50 % del efecto máximo) se indicaron en nM, "n.e." significa que los compuestos no se han ensayado en el respectivo ensayo.

5

①: Número de ejemplo

②: Inhibición de proliferación de células HeLa

④ : Inhibición de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR

10

③ Inhibición de proliferación de células NCI-H460

⑤: Inhibición de proliferación de células DU 145

⑥: Inhibición de proliferación de células Caco-2

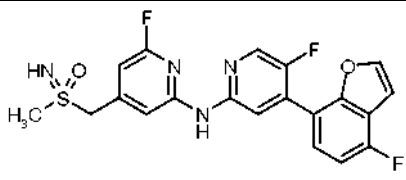
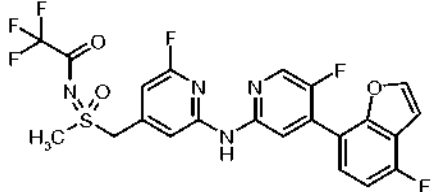
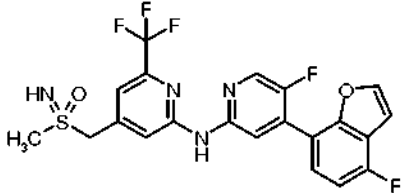
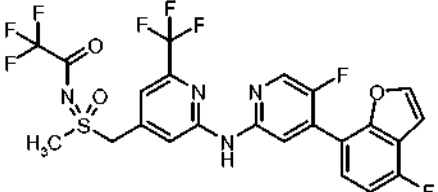
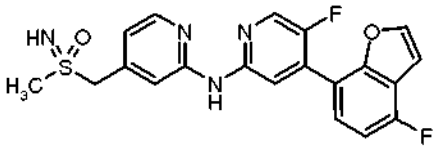
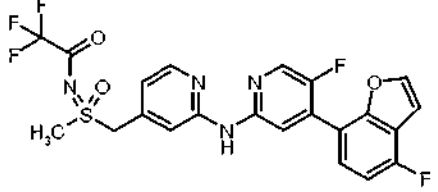
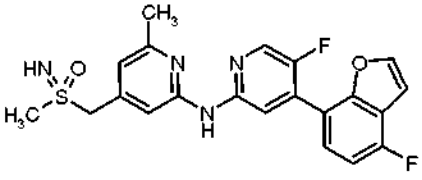
⑦: Inhibición de proliferación de células B16F10

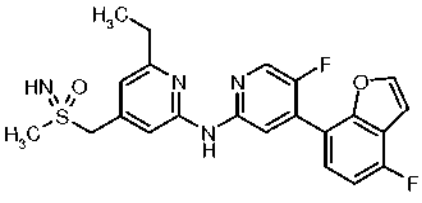
⑧: Inhibición de proliferación de células A2780

15

⑨: Inhibición de proliferación de células MOLM-13

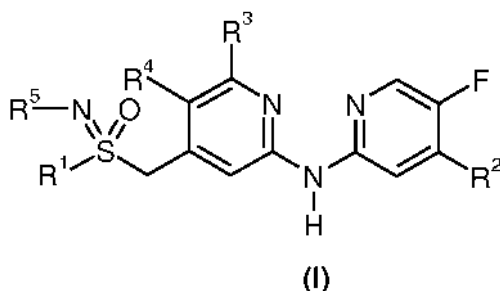
Tabla 3: Inhibición de proliferación

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		30	30	36	33	34	41	11	16
2		31	30	32	32	35	42	n.e.	n.e.
3		6	11	21	15	19	19	10	6
4		31	30	36	37	40	44	n.e.	n.e.
5		31	42	120	55	46	53	29	18
6		42	52	46	42	58	88	n.e.	n.e.
7		11	9,1	33	14	14	17	n.e.	6,3

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8		7,6	8,8	35	11	9,4	32	n.e.	3,9

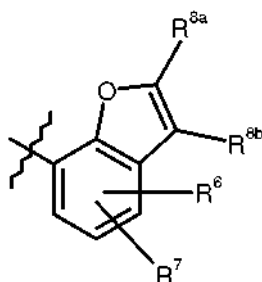
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,  
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o  
 diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi  
 10 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>-,  
 C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>;  
 R<sup>2</sup> representa el grupo



- 15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno,  
 un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,  
 fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -  
 C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, --P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en  
 el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido  
 20 con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano,  
 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas  
 cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno,  
 un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno,  
 25 un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,  
 fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo,  
 bencilo o heteroarilo,  
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o  
 30 diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-,  
 acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-  
 C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de  
 35 manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-,  
 dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, o  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;  
 R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo,

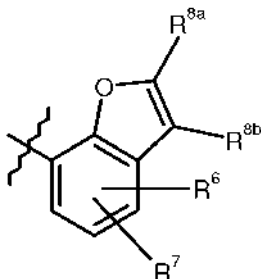
y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

40

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, 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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, ciclicaminas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, bencilo, fenilo o heteroarilo,

en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, bencilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxil, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>,

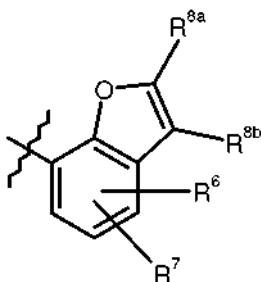
y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -P(O)(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OP(OR<sup>12</sup>)<sub>2</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

5 en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

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

10 R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, metil-, metoxi-, halo-metil-, fluorometoxi-;

R<sup>9</sup> representa un grupo seleccionado entre un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o bencilo, el grupo fenilo del que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-;

15 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, bencilo, o

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R<sup>12</sup> representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o metilo,

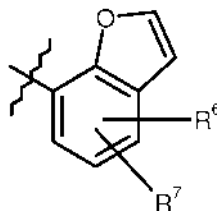
y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

20 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

R<sup>2</sup> representa el grupo



25 R<sup>3</sup> átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

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

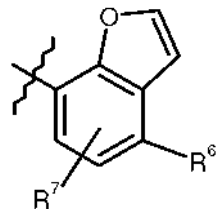
30 R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un grupo bencilo o trifluorometil-;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> representan, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-;

o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

5. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R<sup>2</sup> representa el grupo



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

40 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R<sup>9</sup>, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

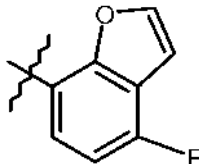
R<sup>9</sup> representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R<sup>10</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

45 R<sup>11</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

6. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que  $R^2$  representa el grupo



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

7. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

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

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

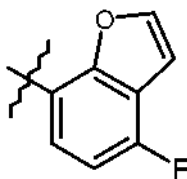
10 8. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

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

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

15  $R^1$  representa un grupo metilo;  
 $R^2$  representa el grupo



$R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno;

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

$R^{10}$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_3$ ;

$R^{11}$  representa un átomo de hidrógeno;

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

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

- 25
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-fluoro-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
  - (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-fluoro-6-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]acetamida
  - (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-6-(trifluorometil)piridin-2-il}piridin-2-amina
- 30
- (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]-6-(trifluorometil)piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]acetamida
  - (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
  - (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]acetamida
- 35
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{6-metil-4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
  - (rac)-N-{6-Etil-4-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]piridin-2-il}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-amina
  - (rac)-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]cianamida
  - (rac)-N-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]acetamida
- 40
- [[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino]piridin-4-il]metil](metil)oxido- $\lambda^6$ -sulfanilideno]carbamato de (rac)-etilo

- (rac)-1-Etil-3-[[2-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino}piridin-4-il)metil](metil)oxido- $\Lambda^6$ -sulfanilideno]urea
  - (rac)-1-[[2-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)piridin-2-il]amino}piridin-4-il)metil](metil)oxido- $\Lambda^6$ -sulfanilideno]-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea
- 5
- (+)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina
  - (-)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]piridin-2-il}piridin-2-amina

y sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

11. Un compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

12. Un compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de melanomas, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de pulmón, carcinomas de ovario, carcinomas de próstata, carcinomas de cuello de útero, carcinomas colorrectales o leucemias.

13. Un compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de melanomas, carcinomas de cuello de útero, carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de ovario, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales de leucemias mieloides agudas.

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

15. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

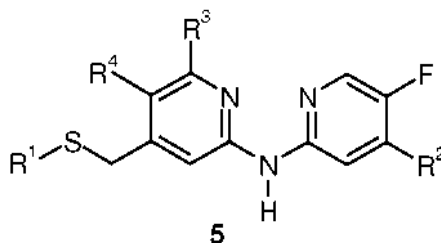
16. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento y/o la profilaxis de melanomas, carcinomas de cuello de útero, carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de ovario, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales de leucemias mieloides agudas.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, inerte y no tóxico.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18 para el tratamiento y/o la profilaxis de melanomas, carcinomas de cuello de útero, carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de ovario, carcinomas de próstata humana independiente de hormona, carcinomas de cuello de útero humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales de leucemias mieloides agudas.

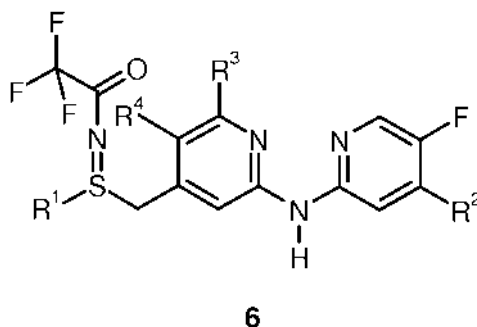
20. Un compuesto de fórmula general **(5)**



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para los compuestos de fórmula general **(I)**, o una sal, solvato o sal de solvato del mismo.

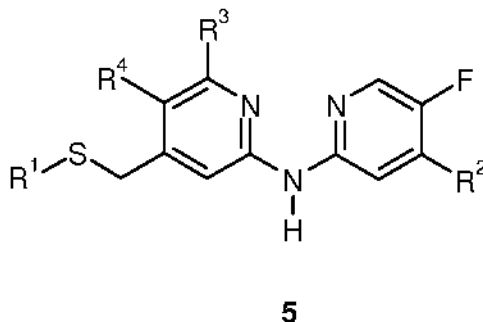


21. Un compuesto de fórmula general (6)

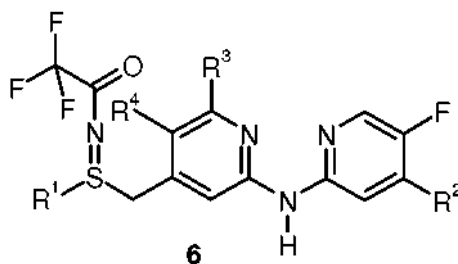


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para los compuestos de fórmula general (I), o un enantiómero, diastereómero, sal, solvato o sal de solvato del mismo.

5 22. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (6), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, procedimiento en el que un compuesto de fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

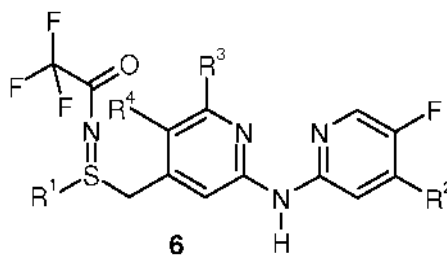


10 se hace reaccionar con trifluoroacetamida y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en presencia de un alcóxido alcalino como una base en un éter cíclico como un disolvente, para dar un compuesto de la fórmula (6),



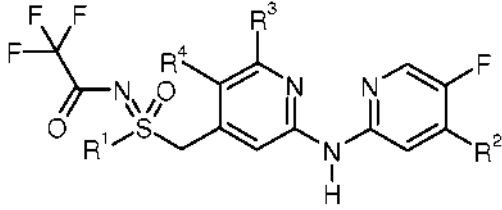
y procedimiento en el que el compuesto resultante se convierte opcionalmente, si fuese apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales del mismo.

15 23. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, procedimiento en el que un compuesto de fórmula (6), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

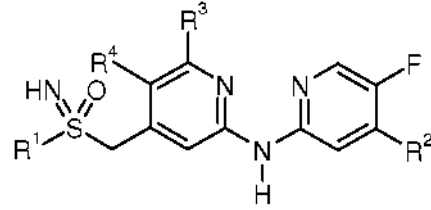


20 se oxida usando un oxidante basado en peroxomonosulfato, a un pH por debajo de 11, dando lugar a compuestos de la fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> representa trifluoroacetil-, que pueden separarse de NH-sulfoximinas formadas

concomitantemente, en la que  $R^5$  representa hidrógeno, por medio de cromatografía, y en el que el procedimiento completo de escisión de dicho grupo trifluoroacetilo puede realizarse por tratamiento con un carbonato alcalino o alcalinotérreo en un disolvente alcohólico para dar compuestos de la fórmula (I), en la que  $R^5$  es hidrógeno,



(I);  $R^5 = -C(O)CF_3$



(II);  $R^5 = H$

5

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