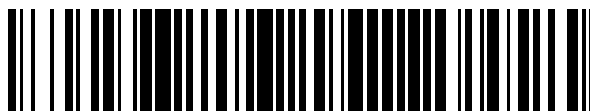


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 227**

51 Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/EP2015/073733**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059086**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15778981 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3207038**

54 Título: **Derivados fluorados de benzofuranil-pirimidina que contienen un grupo sulfoximina**

30 Prioridad:

16.10.2014 EP 14189235

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

26.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 691 227 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 fluorados de benzofuranil-pirimidina que contienen un grupo sulfoximina

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

La familia de proteínas cinasa dependientes de ciclina (CDK) consiste en miembros que son reguladores clave del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), que están implicadas en la regulación de la transcripción génica (CDK transcripcionales) y de miembros con otras funciones. Las CDK requieren para la activación la asociación con una subunidad reguladora de ciclina. Las CDK del ciclo celular CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D y CDK6/ciclina D se activan en un orden secuencial para guiar a la célula hacia 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 carboxilo terminal (DCT). El factor positivo de la transcripción b (P-TEFb) es un heterodímero de CDK9 y uno de los cuatro miembros de ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b.

Mientras que la CDK9 (ID del gen de GenBank del NCBI 1025) está exclusivamente implicado en la regulación transcripcional, la CDK7 además participa en la regulación del ciclo celular como cinasa de activación de CDK (CAK).

La transcripción de genes mediante ARN polimerasa II se inicia mediante el ensamblaje del complejo de preiniciación en la región del promotor y la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 del DCT mediante CDK7/ciclina H. Para una parte importante de genes, la ARN polimerasa II detiene la transcripción del ARNm después de desplazarse 20-40 nucleótidos a lo largo del molde de ADN. Esta detención de la ARN polimerasa II próxima al promotor está mediada por factores de elongación negativos y se reconoce como un mecanismo de control principal para regular la expresión de genes inducidos rápidamente en respuesta a una variedad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). El P-TEFb está implicado de forma crucial en la superación de la detención de la ARN polimerasa II próxima al promotor y en la transición hacia un estado de elongación productivo mediante la fosforilación de Ser 2 del DCT así como mediante la fosforilación y la inactivación de factores de elongación negativos.

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 pequeño nuclear 7SK (ARN_{pn} 7SK), proteína 7 relacionada con La (LARP7/PIP7S) y las proteínas inductoras de hexametileno bisacetamida 1/2 (HEXIM1/2, He y col., Mol Cell 29, 588, 2008). La mitad restante de P-TEFb existe en un complejo activo que contiene la proteína de bromodominio Brd4 (Yang y col., Mol Cell 19, 535, 2005). Brd4 recluta P-TEFb a través de la interacción con histonas acetiladas para zonas de cromatina preparadas para la transcripción génica. A través de la interacción alterna con sus reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: el P-TEFb unido al complejo de ARN_{pn} 7SK representa un reservorio desde el que se puede liberar P-TEFb activo a demanda de la transcripción celular y de la proliferación celular (Zhou y Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Además, la actividad de P-TEFb se regula mediante 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 cinasa CDK9 del heterodímero de P-TEFb se asocia con una variedad de estados patológicos tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, cáncer), enfermedades infecciosas inducidas por virus o enfermedades cardiovasculares:

El cáncer se considera un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio de la proliferación y la muerte celular (apoptosis). Los elevados niveles de proteínas antiapoptóticas de la familia de Bcl-2 se encuentran en diversos tumores humanos y explican la supervivencia prolongada de células tumorales y la resistencia a la terapia. Se demostró que la inhibición de la actividad cinasa de P-TEFb reduce la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II, lo que lleva a una disminución de las proteínas antiapoptóticas de vida corta, especialmente Mcl-1 y XIAP, que reinstala la capacidad de las células tumorales para someterse a apoptosis. Una serie de otras proteínas asociadas con el fenotipo de tumor transformado (tales como Myc, transcritos de genes que responden a NF-κB, cinasas mitóticas) son o bien proteínas de vida corta o están codificadas por transcritos de vida corta que son sensibles a una actividad de ARN polimerasa II reducida mediada por la inhibición de P-TEFb (revisado en Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Muchos virus se basan 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 hacia la región promotora en las LTR víricas. La proteína vírica activadora de la transcripción (Tat) se une a los transcritos víricos incipientes y supera la detención de la ARN polimerasa 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 el reemplazo de las proteínas inhibitoras de P-TEFb, HEXIM1/2, en el complejo de ARN_{pn} 7SK. Los datos recientes han demostrado que la inhibición de la actividad cinasa de P-TEFb es suficiente como para bloquear la replicación del VIH-1 a concentraciones del inhibidor de cinasa que son no tóxicas para las células hospedadoras (revisado en Wang y

- Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). De forma similar, el reclutamiento de P-TEFb mediante proteínas víricas se ha documentado para otros virus tales como el virus de Epstein-Barr asociado al cáncer de los linfocitos B, en el que la proteína antigénica nuclear EBNA2 interactúa con P-TEFb (Bark-Jones y col., Oncogene, 25, 1775, 2006), y el virus linfotrópico humano de los linfocitos T tipo 1 (HTLV-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 la 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 se asocia con una elevada actividad transcripcional y la fosforilación del DCT de la ARN polimerasa II en las células del músculo cardíaco.
- Se descubrió que el P-TEFb se activa mediante la disociación desde el complejo inactivo ARN_{pn} 7SK/HEXIM1/2. Estos hallazgos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad cinasa de P-TEFb como una estrategia terapéutica 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 cinasa CDK9 del heterodímero PTEFb (= CDK9 y uno de cuatro miembros de ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa una estrategia innovadora para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón. La CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 cinasas estrechamente relacionadas de las que el subgrupo de las CDK del ciclo celular cumple múltiples funciones en la regulación de la proliferación celular. Por lo tanto, la coinhibición de las CDK del ciclo celular (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 de proliferación normal tales como la mucosa del intestino, los órganos linfoides y hematopoyéticos y los órganos reproductores. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de cinasa 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 serie de publicaciones diferentes: los documentos WO2008129070 y WO2008129071 describen ambos aminopirimidinas 2,4-disustituidas como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (documento WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (documento WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de la CI_{50} de CDK9 (WO2008129070) o de la 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 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitor sobre la actividad de la proteína cinasa de diversas proteína cinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con una preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).
- El documento WO2005026129 desvela aminopirimidinas 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitor sobre la actividad de la proteína cinasa de diversas proteína cinasas, en particular, CDK2, CDK4 y CDK9.
- El documento WO 2009118567 desvela derivados de pirimidina y [1,3,5]triazina como inhibidores de proteína cinasa, en particular, CDK2, CDK7 y CDK9.
- El documento WO2011116951 desvela derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012117048 desvela derivados de triazina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012117059 desvela derivados de piridina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9. El documento WO2012143399 desvela 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas sustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.
- El documento EP1218360 B1, que se corresponde con los documentos US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados de triazina como inhibidores de cinasa, pero no desvela inhibidores de CDK9 potentes o selectivos.
- El documento WO2008079933 desvela derivados de aminopiridina y aminopirimidina y su uso como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.
- El documento WO2011012661 describe derivados de aminopiridina útiles como inhibidores de CDK.
- El documento WO2011026917 desvela carboxamidas derivadas de 4-fenilpiridina-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.
- El documento WO2012066065 desvela fenil-heteroaril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad hacia CDK9 sobre otras isoformas de CDK, sin embargo, la divulgación de los datos de inhibición e CDK se restringe a CDK9. No se describen sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo de pirimidina. Dentro del grupo unido a C4 del núcleo de pirimidina, se puede considerar que abarca a los alcoxifenilos, pero no hay sugerencias para un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido al C5 del anillo

de pirimidina, y una anilina en el C2 de la pirimidina, que presenta un grupo sulfonil-metileno sustituido en posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos típicamente presentan un grupo cicloalquilo sustituido como R¹ pero no fenilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

20 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.

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.

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

El documento WO 2015001021 desvela derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

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

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

El documento WO2010009155 desvela derivados de triazina y pirimidina como inhibidores de histona deacetilasa y/o cinasas dependientes de ciclina (CDK). Para los compuestos seleccionados, se describen los datos de ensayo de CDK2.

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

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

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

El documento WO2002066481 describe derivados de pirimidina como inhibidores de cinasa dependiente de ciclina. No se menciona la CDK9 y no se presentan datos de CDK9.

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

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

15 El documento WO2011046970 se refiere a compuestos de amino-pirimidina como inhibidores de TBK1 y/o IKK épsilon. Los ejemplos específicos principalmente se centran en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

El documento WO2012142329 se refiere a compuestos de amino-pirimidina como inhibidores de TBK1 y/o IKK épsilon.

El documento WO2012139499 desvela anilino-pirimidinas sustituidos con urea como inhibidores de diversas proteína cinasas.

20 El documento WO2014106762 desvela derivados de 4-pirimidinilamino-bencenosulfonamida, que difieren de los compuestos de la presente invención, entre otros, a través del resto de sulfonamida unido a la porción de anilina, como inhibidores de pololike cinasa-1.

25 A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de CDK, permanece una necesidad por inhibidores selectivos de CDK9 para su uso 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 la técnica anterior, tales como:

- actividad y/o eficacia mejorada
- perfil de selectividad de cinasa beneficioso según la respectiva necesidad terapéutica
- perfil de efectos secundarios mejorado, tal como menores efectos indeseados, menor intensidad de efectos secundarios o (cito)toxicidad reducida
- propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en el agua y fluidos corporales
- propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permiten, por ejemplo, la reducción de la dosis o un plan de dosificación más fácil
- fabricación de la sustancia de fármaco más sencilla, por ejemplo, mediante vías sintéticas más cortas o una purificación más fácil.

40 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa 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, preferentemente a altas concentraciones de ATP, por ejemplo, tal como se determina usando el Procedimiento 1b. "Ensayo de cinasa CDK9/CicT1 con alto ATP" y el Procedimiento 2b. "ensayo de CDK2/CicE con alto ATP", a continuación.

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

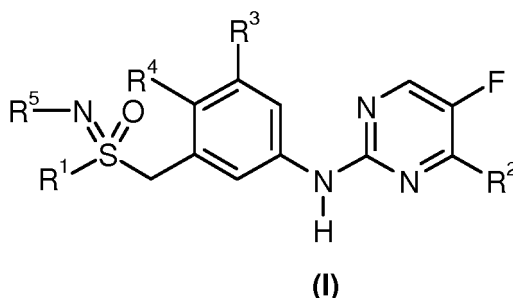
45 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9 que muestran una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

50 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9 que muestra como una elevada permeabilidad aparente de Caco-2 (P_{ap} A-B) a través de las monocapas celulares de Caco-2, y/o una relación de flujo de salida (relación de flujo de salida = P_{ap} B-A / P_{ap} A.B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que muestran una mejora en la actividad antiproliferativa de 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.

Además, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de cinasa 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, preferentemente a altas concentraciones de ATP, y/o que muestran una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 y/o que muestra una elevada permeabilidad aparente de Caco-2 (P_{ap} A-B) a través de las monocapas celulares de Caco-2 y/o una relación de flujo de salida reducida (relación de flujo de salida = P_{ap} / P_{ap} A-B) desde el compartimento basal al apical a través de las monocapas de células Caco-2 y/o que muestran 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 muestra una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

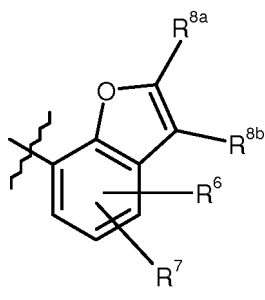
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

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

R^2 representa el grupo



R^3, R^4 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, $-SF_5$, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^6, R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

- R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃;
- R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo en el que dicho grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, o
- R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R¹² representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y bencilo; y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de la fórmula enumerada más adelante en el presente documento 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 más adelante en el presente documento como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están abarcados por la fórmula (I) y se mencionan más adelante en el presente documento no son aún sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden, dependiendo de su estructura, existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). La invención por tanto se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y 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 abarcan todas las formas tautoméricas.

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

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

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos 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.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan sales de adición de ácidos 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 fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, picrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, benenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, alginico, maleico, fumático, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiocianico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amonio o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidiosopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina,

etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion amonio cuaternario obtenible, por ejemplo, mediante cuaternización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Son ejemplos de iones de amonio cuaternario adecuados, tetrametilamonio, tetra-etilamonio, 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 cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Solvatos es el término usados para los fines de la invención para aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente por coordinación en el estado sólido o líquido. Hidratos son una forma especial de solvatos en la que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos se prefieren 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 uno en el que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos trititados y de carbono-14, es decir, ¹⁴C, 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, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos posteriores en el presente documento usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

Además, la presente invención 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) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de residencia en el organismo.

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

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

Para los fines de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique 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 indicados específicamente, por ejemplo C₁-C₁₀, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo. Si el número de átomos de carbono no se indica específicamente, el término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene, como norma, 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 C₁-C₆"), por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo.

Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

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

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

15 La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" debe entenderse como que significa preferentemente un anillo hidrocarburo monocíclico, saturado, monovalente que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es un anillo hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

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

30 Dicho anillo heterocíclico es, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico, tal como un grupo oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidínilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidínilo, pirazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidínilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o quinuclidínilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo o 4H-1,4-tiazinilo o, puede estar benzocondensado.

35 Particularmente, un heterociclilo C₃-C₇ 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. En consecuencia, en caso de un heteroátomo, el anillo es de 4 a 8 miembros, en caso de dos heteroátomos, el anillo es de 5 a 9 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 10 miembros.

40 Particularmente, un heterociclilo C₃-C₆ 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. En consecuencia, en caso de un heteroátomo, el anillo es de 4 a 7 miembros, en caso de dos heteroátomos, el anillo es de 5 a 8 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 9 miembros.

45 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 heteroátomo mencionados anteriormente (un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomo mencionados anteriormente (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 heteroátomo mencionados anteriormente o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomo mencionados anteriormente, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomo mencionados anteriormente.

50 La expresión "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se define más arriba, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi o un isómero del mismo. Particularmente, el grupo "alcoxi C₁-C₆" es un grupo "alcoxi C₁-C₄", un "alcoxi C₁-C₃", un metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Se prefiere adicionalmente un grupo "alcoxi C₁-C₂", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

La expresión "fluoroalcoxi C₁-C₃" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₃ lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi C₁-C₃ 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 C₁-C₂".

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

El término "dialquilamino" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que son independientes los unos de los otros. Dialquilamino (C₁-C₃) por ejemplo representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo, teniendo 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.

La expresión "amina cíclica" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo saturado monocíclico con 4 a 10, preferentemente de 4 a 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo del anillo es un átomo de nitrógeno. Son aminas cíclicas adecuadas, especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que podrían estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

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

La expresión "fenil-alquilo C₁-C₃" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquilo C₁-C₃ al resto de la molécula. Particularmente, el "fenil-alquilo C₁-C₃" es un fenil-alquilo C₁-C₂, preferentemente este 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 uno, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede estar benzo-condensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, etc., y derivados benzo 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 derivados benzo del mismo, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y derivados benzo del mismo; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o 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 uno, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

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 uno, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

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

piridiniletilo o un pirimidiniletilo o un pirimidinilpropilo.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especies estables tomando con ello los electrones del enlace. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-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-tercbutil-benceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

10 La expresión "C₁-C₁₀", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₁₀" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicha expresión "C₁-C₁₀" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

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

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

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

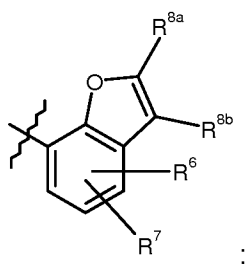
30 Un símbolo  en un enlace representa el sitio de unión en la molécula.

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

Donde la forma plural de la palabra compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, esto se considera que también se refiere a un solo compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

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

45 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₂, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;
R² representa el grupo



R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo $-SF_5$, un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 ;

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

5 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, heteroarilo,

10 en el que dicho alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, un grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

15 R^6, R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

20 R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

25 R^{10}, R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, bencilo, fenilo y heteroarilo,

en el que dicho alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, bencilo, grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , o

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

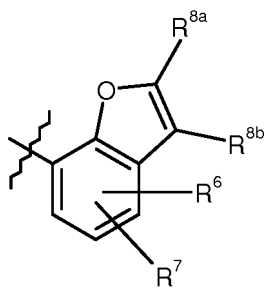
R^{12} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_2 ;

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

35 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_5 , en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$;

R^2 representa el grupo

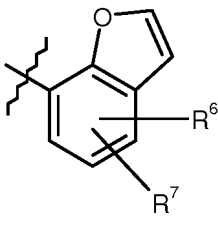


40 R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo $-SF_5$, un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 ;

- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas;
- 5 R⁶, R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;
- R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo, metoxi, halometilo, fluorometoxi;
- 10 R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃ y grupo bencilo, el grupo fenilo de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionado entre el grupo de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino;
- 15 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, bencilo, o
- R¹⁰ y R¹¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R¹² representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y metilo,
- y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

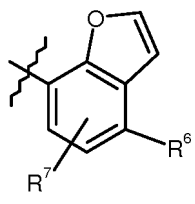
- R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas;
- R² representa el grupo



- 25 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro o un grupo -SF₅, metilo, etilo o trifluorometilo;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;
- R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;
- 30 R⁶, R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor y átomo de cloro;
- R⁹ representa un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo bencilo o trifluorometilo;
- R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₂;
- 35 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

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



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

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

5 R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor y átomo de cloro,

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁹ representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₃;

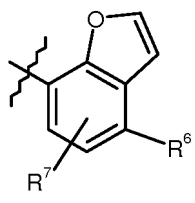
R¹¹ representa un átomo de hidrógeno;

10 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

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;

R² representa el grupo



15

R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

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

R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor,

20 R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

R⁹ representa un grupo metilo, etilo o trifluorometilo;

R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₂;

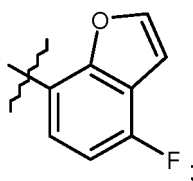
R¹¹ representa un átomo de hidrógeno;

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

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa el grupo



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅;
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo ciano;

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

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C₁-C₃ y heteroaril-alquilo C₁-C₃,

10 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, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, heterociclilo de 4 a 7 miembros, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo C₁-C₂ y heteroaril-alquilo C₁-C₂,

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

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

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

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

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

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

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

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

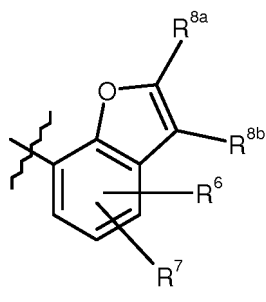
35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ 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 C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas.

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

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

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



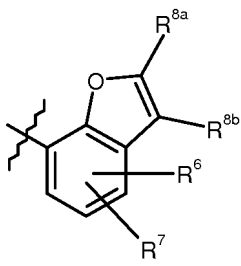
en la que

R^6, R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ,

5 y en la que

R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo 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



10

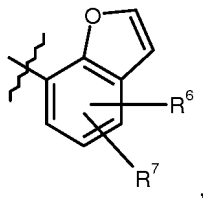
en la que

R^6, R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro,

y en la que

15 R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo, metoxi, halometilo, fluorometoxi.

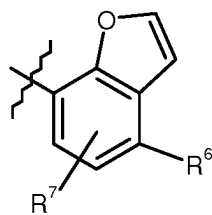
En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa el grupo



20 en la que

R^6, R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

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

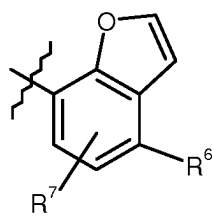


en la que

R⁶ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor o cloro, y en el que

R⁷ representa hidrógeno.

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

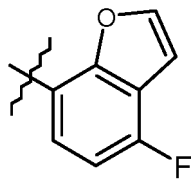


en la que

R⁶ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno y un átomo de flúor, y en el que

- 10 R⁷ representa hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa el grupo



- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, -SF₅, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF₅ o alquilo C₁-C₃, o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃, y R⁴ 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 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un -SF₅ o un grupo metilo, y R⁴ 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 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un -SF₅, metilo, etilo o grupo trifluorometilo, y R⁴ 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 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un -SF₅, metilo, etilo o grupo trifluorometilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor, o un -SF₅, metilo, etilo o grupo trifluorometilo, y R⁴ 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 R³ representa un átomo

de hidrógeno o átomo de flúor, o un $-SF_5$, metilo, etilo o grupo 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 $-SF_5$, metilo, etilo o grupo trifluorometilo, y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

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

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor, o un $-SF_5$ o grupo metilo, y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- 10 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor, o un $-SF_5$ o grupo metilo, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

- 15 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de flúor, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo $-SF_5$, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

- 20 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo metilo, 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, átomo de flúor, átomo de cloro, $-SF_5$, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 .

- 25 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 $-SF_5$ o 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, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo $-SF_5$ o 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, átomo de flúor o átomo de cloro o un grupo $-SF_5$ o metilo.

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un $-SF_5$, metilo, etilo o grupo trifluorometilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o un $-SF_5$, metilo, etilo o grupo trifluorometilo.

- 35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un $-SF_5$, metilo, etilo o grupo trifluorometilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo $-SF_5$ o metilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o $-SF_5$.

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

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo $-SF_5$.

- 45 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa 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.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un grupo

seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, fluoroalcoxi C₁-C₂.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor.

15 En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, en el que dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, un grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

25 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.

30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(O)OR⁹ y -C(O)NR¹⁰R¹¹.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y -C(O)NR¹⁰R¹¹.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y -C(O)OR⁹.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo -C(O)R⁹.

40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo -C(O)OR⁹.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo -C(O)NR¹⁰R¹¹.

45 En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y ciano.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciano.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶, R⁷ representan,

independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor.

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

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

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

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

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo, metoxi, halometilo, fluorometoxi.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

30 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃ y grupo bencilo, el grupo fenilo del cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionado entre el grupo de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, bencilo y trifluorometilo.

35 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo y trifluorometilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre metilo y etilo.

40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre metilo y trifluorometilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre etilo y trifluorometilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo trifluorometilo.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo, en el que dicho alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, grupo bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, o

50

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

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y bencilo, o R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma una amina cíclica.

- 5 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forma una amina cíclica.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_2 .

- 10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_3 .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} y R^{11} representan un átomo de hidrógeno.

- 15 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo alquilo C_1-C_3 , y R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo alquilo C_1-C_2 , y R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

- 20 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo etilo, y R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo metilo, y R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y bencilo.

- 25 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un grupo alquilo C_1-C_2 .

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{10} representa un átomo de hidrógeno.

- 30 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_1-C_2 .

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{11} representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{12} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y bencilo.

- 35 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{12} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y alquilo C_1-C_2 .

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{12} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y metilo.

- 40 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^{12} representa un átomo de hidrógeno.

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

- 45 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que presenta una Cl_{50} más baja frente a CDK9 en comparación con otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 1a. descrito en la sección de Materiales y procedimientos, a continuación.

En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que presenta una Cl_{50} más baja frente a CDK9 a alta concentración de ATP en comparación con otros

estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento de 1b. descrito en la sección de Materiales y procedimientos, a continuación.

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

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

15 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que presenta una mayor 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 otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 3 descrito en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

20 En otra realización preferida, la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que presenta una mayor permeabilidad aparente de Caco-2 (P_{ap} A-B) a través de las monocapas celulares de Caco-2 y/o una relación de flujo de salida reducida (relación de flujo de salida = P_{ap} / P_{ap} A-B) desde el compartimento basal al apical a través de las monocapas celulares de Caco-2, en comparación con otros estereoisómeros del respectivo compuesto, determinado de acuerdo con el Procedimiento 4 descrito en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

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

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

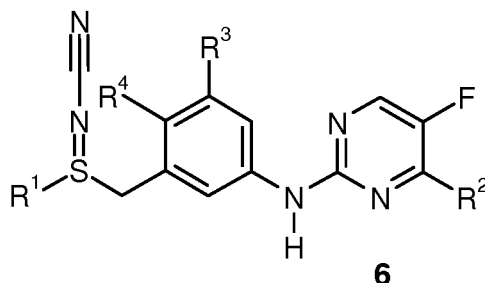
En particular, un sujeto preferido de la presente invención es un compuesto seleccionado entre:

- (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida;
- 30 • [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina;
- 35 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1;
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2;
- (rac)-[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida;
- [(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- 40 • [(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1;
- 45 • 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2;
- (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida;
- [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- 50 • [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil) bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida, y
- 55 • (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina;

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

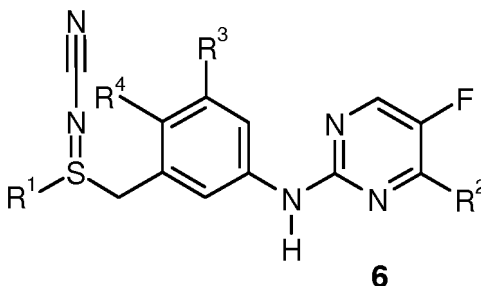
Las definiciones de radicales mencionadas anteriormente que se han detallado en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a los productos finales de fórmula (I) y, análogamente, a los materiales de partida o intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

5 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (6), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



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

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (6), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



10 y las sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos, para la preparación de compuestos de fórmula (I).

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

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

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

20 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar mediante 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 de CDK9. Además, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una potencia particularmente alta (demostrada mediante un valor de CI₅₀ bajo en el ensayo CDK9/CicT1) para inhibir la actividad de CDK9.

25 En el ámbito de la presente invención, el valor de la CI₅₀ con respecto a la 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 cinasa CDK9/CicT1") descrito en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

30 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 selectivamente la CDK9 en comparación con otras proteína cinasas dependientes de ciclina, preferentemente en comparación con la CDK2, en particular, a altas concentraciones de ATP. 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) muestran una inhibición de CDK9 significativamente más fuerte que de CDK2, en particular, a altas concentraciones de ATP.

35 En el ámbito de la presente invención, el valor de la CI₅₀ con respecto a la CDK2 se puede determinar mediante los procedimientos descritos en la sección de procedimientos, a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2a. ("ensayo de cinasa CDK2/CicE") descrito en la sección 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) muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP, que se demuestra mediante su bajo valor de CI_{50} en el ensayo de cinasa CDK9/CicT1 a alto ATP. Por lo tanto, estos compuestos tienen una menor probabilidad para competir fuera del hueco de unión a ATP de la cinasa CDK9/CicT1 debido a la alta concentración de ATP intracelular (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). Según esta propiedad, los compuestos de la presente invención son particularmente capaces de inhibir la CDK9/ CicT1 dentro de las células durante un período de tiempo más largo en comparación con los clásicos inhibidores de cinasa competitivos con ATP. Esto aumenta la eficacia de las células antitumorales en la disminución de las concentraciones séricas del inhibidor mediada por la liberación farmacocinética después de la dosificación de un paciente o un animal.

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

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

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) presentan una actividad antiproliferativa mejora 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 ámbito 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") tal como se describe en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una elevada permeabilidad aparente de Caco-2 (P_{ap} A-B) a través de monocapas celulares de 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 propiedades farmacocinéticas mejoradas, tal como una relación de flujo de salida reducida (relación de flujo de salida = P_{ap} B-A / P_{ap} A-B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas celulares de Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

En el ámbito de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco-2 desde el compartimento basal al apical (P_{ap} A-B) o la relación de flujo de salida (definida como la relación ($(P_{ap}$ B-A) / (P_{ap} A-B)) se determinan preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 4. ("Ensayo de permeación de Caco-2"), descrito en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

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

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 invención proporciona un procedimiento de tratamiento de trastornos relacionados con o mediados por la actividad de 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 determinadas realizaciones, los trastornos en relación con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente, trastornos hiperproliferativos, en particular, cáncer.

El término "tratar" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo del presente documento, se usa de manera convencional, por ejemplo, la gestión o el cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, 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 muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente o que podría beneficiarse de otro modo a partir de la administración de un compuesto de la invención, tal como seres humanos o animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o que son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o estado asociado, tal como se describe en el presente documento. El término "animales no humanos" incluye a los vertebrados, por ejemplo, mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, por ejemplo, ratones, y no mamíferos, tales como aves, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "trastornos que se relacionan con o mediados por la CDK9" incluirá enfermedades asociadas con o que implican la actividad de CDK9, por ejemplo, la hiperactividad de CDK9, y afecciones que acompañan a estas enfermedades. Los ejemplos de "trastornos que se relacionan con o mediados por la CDK9" incluye trastornos que son resultado de una elevada actividad de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9 tales como LARP7, HEXIM1/2 o ARN^{pn} 7sk, o trastornos que son resultado de una elevada actividad de CDK9 debido a la activación del complejo CDK9/ciclina T/ARN polimerasa II mediante proteínas víricas tales como VIH-TAT o HTLV-TAX o trastornos que son resultado de una elevada actividad de CDK9 debido a la activación de vías 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 indeseada, o a una muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente, o a mutaciones que llevan a la activación constitutiva de CDK9.

La expresión "trastorno hiperproliferativo" incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o descontrolada de una célula, e incluye trastornos que implican muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente. 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 producir apoptosis. El presente procedimiento comprende la administración a un sujeto que lo necesite, incluyendo a un mamífero, incluyendo a un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

Los trastornos hiperproliferativos en el ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos óseos, trastornos angiogénicos o de proliferación de vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos de colon, enfermedad poliquística renal, hiperplasia benigna de próstata (HBP) y tumores sólidos, tales como los cánceres de mama, del tracto respiratorio, cerebral, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de tiroides, de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, 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 sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tallo cerebral e hipofálmico, 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 testicular.

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

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, el cáncer anal, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, de páncreas, rectal, de intestino delgado, de glándulas salivares, y adenocarcinomas de la glándula anal.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, de uretra 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 mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero sin limitación, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células de Merkel de la piel, cáncer de piel no melanoma, y tumores de mastocitos.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero sin limitación, cáncer de laringe, de hipofaringe, de nasofaringe, de orofaringe, cáncer de labio y de la cavidad oral, cáncer de células escamosas y melanoma oral.

Los linfomas incluyen, pero sin limitación, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no hodgkiniano, linfomas cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, linfoma hodgkiniano y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma y leiomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y tricoleucemia.

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

Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar administrando un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo 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 vesículas subepidérmicas, incluyendo penfigoide ampolloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

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

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

10 En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, en particular, enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyendo las enfermedades oportunistas, están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae y/o adenovirus. En una realización adicional preferida del presente procedimiento, los retrovirus se seleccionan de lentivirus o de oncorretrovirus, en el 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 adicional preferida del presente 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, el virus del Nilo Occidental o el de la fiebre amarilla.

20 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, cardiopatía congénita en adultos, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma de la aorta, arritmia, displasia ventricular derecha arritmógena, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación auricular, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedades cardiovasculares, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolia por colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, cardiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatías valvulares, 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, cardiopatía isquémica, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT largo, prolapso de la válvula mitral, moya, síndrome mucocutáneo linfonodular, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, miocarditis, pericarditis, vasculopatías periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, reestenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, tromboangitis obliterante, trombosis, tromboembolia, atresia tricúspide, varices, vasculopatías, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, vasculopatía periférica, varices y úlceras de pierna, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White. Las preferidas son hipertrofia cardíaca, cardiopatía congénita en adultos, aneurisma, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis. También se desvela el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención como un medicamento. También se desvela el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de trastornos, en particular, de los trastornos mencionados anteriormente. También se desvela el uso de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares. También se desvela el uso de los compuestos de fórmula general (I) 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 humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano resistentes a 50 multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Un tema adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso como un medicamento.

55 Un tema adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente.

Un tema adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

60 Un tema preferido de la presente invención son los compuestos 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 humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

- 5 Un tema 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.

Un tema 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 trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

- 10 Un tema preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Un tema 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.

- 20 Un tema 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 hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

- 25 Un tema preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas. También se desvela un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular, los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención. También se desvela un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus o enfermedades cardiovasculares, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 30 Un tema preferido de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano 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.

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

- 45 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.

- 50 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, vehículo, diluyente y/o disolvente adicional. También se desvela el uso de combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular, de los trastornos mencionados anteriormente. También se desvela el uso de combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas 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 humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

trastornos mencionados anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas y/o a las composiciones farmacéuticas 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 humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humano 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 adversos inaceptables. La presente combinación farmacéutica incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, se puede administrar al paciente un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o se puede administrar cada agente 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 en el mismo momento (por ejemplo, de manera concurrente) o de forma escalonada y separada (por ejemplo, de forma secuencial).

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 de origen vegetal, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos y otros fármacos antitumorales. En este aspecto, lo siguiente es un listado no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

131I-*chTNT*, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoín, altretamina, aminoglutatimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busrelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepeoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitiostanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, 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, moléculas de partida 1-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia del gen p53, paclitaxel, palifermina, moléculas de partida de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEGepoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido K, porfimer de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de cristal de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

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

- (1) producir mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,

- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
 (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolera bien en el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de un solo agente y otras determinadas terapias combinadas,
 5 (4) proporcionar tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cánceres en mamíferos, especialmente seres humanos,
 (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,
 (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
 10 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión del tumor, y/o
 (8) producir resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes usados por separado, en comparación con los casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerígenos producen efectos antagónicos.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A tal fin, se pueden administrar de forma adecuada, tal como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva u ótica, o como un implante o 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 las formas de administración que funcionan tal como se describe en la técnica anterior y que administran los compuestos de acuerdo con la invención de rápidamente y/o en forma modificada, que comprende los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (recubiertos o no recubiertos, por ejemplo, comprimidos proporcionados con recubrimientos entéricos o recubrimientos cuya disolución se retrasa o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral, o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, microesferas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

Los ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación (entre otras, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas nasales/soluciones/pulverizadores; comprimidos para la administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos o los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como esparadrapos, 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 un modo conocido por se mezclando con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y agentes aromatizantes y/o de enmascaramiento del olor.

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

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

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

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

Materiales y procedimientos:

- 5 Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, salvo que se indique lo contrario; las partes son partes por peso. Las proporciones del disolvente, las proporciones de la dilución y los datos de concentración para soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

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

- 10
- el valor promedio, también citado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces probados, y
 - el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.
- 15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos a partir de probar uno o más lotes sintéticos.

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

20 1a. Ensayo de cinasa CDK9/CicT1:

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

- 25 La CDK9 y la CicT1 humanas recombinantes de longitud completa y marcadas con His, expresadas en células de insecto y se purificaron mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron de Invitrogen (N.º de cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

- 30 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces 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, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (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 cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en 5 µl de volumen de ensayo es 10 µM) y sustrato (1,67 µM =>
- 35 conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó en función de la actividad del lote de enzimas y se eligió de manera apropiada para que el ensayo se encuentre en el rango lineal, las concentraciones típicas estaban en el rango de 1 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 a 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).
- 40

- 45 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes de ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron sobre la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones preparada por separado antes en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando
- 55 un programa interno.

1b. Ensayo de cinasa CDK9/CicT1 con alto ATP

La actividad inhibidora de CDK9/CicT1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó a alta concentración de ATP tras la preincubación de enzima y compuestos de ensayo empleando el ensayo de TR-FRET en CDK9/CicT1 tal como se describe en los siguientes párrafos.

5 La CDK9 y la CicT1 humanas recombinantes de longitud completa y marcadas con His, expresadas en células de insecto y se purificaron mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron de Invitrogen (N.º de cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces 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, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitil 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (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 cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 3,3 mM => conc. final en 5 µl de volumen de ensayo es 2 mM) y sustrato (1,67 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó en función de la actividad del lote de enzimas y se eligió de manera apropiada para que el ensayo se encuentre en el rango lineal, las concentraciones típicas estaban en el rango de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 a 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

25 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes de ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron sobre la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones preparada por separado antes en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa interno.

2a. Ensayo de cinasa CDK2/CicE:

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

40 Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CicE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutatión-sefarosa, se adquirieron de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

45 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 µl de una solución de CDK2/CicE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitil 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (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 cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 µl de una solución de adenosina-trifosfato (ATP, 16,7 µM => conc. final en 5 µl de volumen de ensayo es 10 µM) y sustrato (1,25 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CicE se ajustó en función de la actividad del lote de enzimas y se eligió de manera apropiada para que el ensayo se encuentre en el rango lineal, las concentraciones típicas estaban en el rango de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 a 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

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

medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes de ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron sobre la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones preparada por separado antes en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa interno.

2b. Ensayo de cinasa CDK2/CicE con alto ATP:

La actividad inhibidora de CDK2/CicE de los compuestos de la presente invención en adenosina-trifosfato (ATP) a 2 mM se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET (TR-FRET = Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo) en CDK2/CicE tal como se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y CicE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutatión-sefarosa, se adquirieron de ProKinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de cinasa se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C-terminal en forma amida) que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), 2 μ l de una solución de CDK2/CicE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (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 cinasa. Después se inició la reacción de cinasa mediante la adición de 3 μ l de una solución de ATP (3,33 mM => conc. final en 5 μ l de volumen de ensayo es 2 mM) y sustrato (1,25 μ M => conc. final en el volumen de ensayo de 5 μ l es 0,75 μ M) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK2/CicE se ajustó en función de la actividad del lote de enzimas y se eligió de manera apropiada para que el ensayo se encuentre en el rango lineal, las concentraciones típicas estaban en el rango de 15 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 μ l de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 μ M [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 a 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077, como alternativa, se puede usar un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó mediante la medición de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción de emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes de ensayo pero no la enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron sobre la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 μ M a 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones preparada por separado antes en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones seriadas a 1:3,4) en valores por duplicado para cada concentración y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa interno.

3. Ensayo de proliferación:

Las células tumorales cultivadas (HeLa, células tumorales humanas del cuello uterino, ATCC CCL-2; NCI-H460, células humanas de carcinoma pulmonar no microcítico, ATCC HTB-177; A2780, células humanas de carcinoma ovárico, ECACC n.º 93112519; DU 145, células humanas de carcinoma de próstata independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células humanas de carcinoma de cuello uterino resistentes a multifármacos, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células humanas de carcinoma colorrectal, 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 de multitítulo de 96 pocillos en 200 μ l de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con cristal violeta (véase a continuación), mientras que el medio de las otras placas se reemplazó con

medio de cultivo reciente (200 µl) al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,001-10 µM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. Se determinó la proliferación celular tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1% (a pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 µl/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 de los números de células, en porcentaje, se calculó mediante la normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (=0 %) y a la extinción de las células no tratadas (0 µM) (=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 no adherentes de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 (DSMZ ACC 554) se sembraron a una densidad de 5.000 células/pocillo en una placa de multitítulo de 96 pocillos en 100 µl de medio de crecimiento complementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el ensayo luminiscente de viabilidad celular Cell Titre-Glo (Promega), mientras que se añadieron 50 µl de compuesto de ensayo que contiene el medio a los pocillos de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo de 0,001-10 µM y controles de DMSO; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue del 0,5 %). Se evaluó la viabilidad celular tras 72 horas de exposición con el ensayo luminiscente de viabilidad celular 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 sobre datos de medición que se normalizaron a las células tratadas con vehículo (DMSO) (=100 %) y a las lecturas de medida tomadas inmediatamente antes de la exposición al compuesto (=0 %).

4. Ensayo de permeación de Caco-2:

Las células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) se sembraron a una densidad de $4,5 \times 10^4$ células por pocillo en placas de inserción de 24 pocillos, de tamaño de poro de 0,4 µm, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM complementado con suero bovino fetal al 10 %, GlutaMAX al 1 % (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomina (GIBCO) y aminoácidos no esenciales al 1 % (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera húmeda con CO₂ al 5 %. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de efectuar el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por un tampón de transporte de carbonato de hepes sin FCS (a pH 7,2). Para la evaluación de la integridad de la monocapa, se midió la resistencia eléctrica transepitelial (TEER, del inglés *transepithelial electrical resistance*). Los compuestos de ensayo se predisolviaron en DMSO y se añadieron bien al compartimento apical o al basolateral a una concentración final de 2 µM en tampón de transporte. Antes y después de 2 horas de incubación a 37 °C, se tomaron muestras de ambos compartimentos. El análisis del contenido del compuesto se hizo tras la precipitación con metano mediante análisis de LC/MS/MS. La permeabilidad (P_{ap}) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A → B) y basolateral a apical (B → A). Se calculó la permeabilidad aparente usando la siguiente ecuación:

$$Pap = (Vr/Po) (1/S)(P2/t)$$

En la que Vr es el volumen del medio en la cámara receptora, Po es área de pico medida o la altura del fármaco de ensayo en la cámara de donador a t=0, S es el área de la superficie de la monocapa, P2 es el área de pico medida del fármaco de ensayo en la cámara de aceptor tras 2 horas de incubación y t es el tiempo de incubación. La relación de flujo de salida basolateral (B) frente a apical (A) se calculó dividiendo la Pap B-A entre la Pap A-B. Además, se calculó la recuperación del compuesto.

Ejemplos Preparativos

Síntesis generales de compuestos de fórmula (I)

Las síntesis de derivados de 5-fluoro-pirimidina sustituida con 4-(benzofuran-7-ilo) de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, y subconjuntos de los mismos, tales como por ejemplo compuestos de las fórmulas (7), (8) y (10), puede realizarse de acuerdo con los esquemas 1 y 2 posteriores.

Además de dichas rutas descritas más adelante, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común de un experto en la técnica de síntesis orgánica. El orden de las transformaciones ilustradas en los siguientes Esquemas por tanto, no está destinado a ser limitante, y pueden combinarse etapas de síntesis de diversos esquemas para formar secuencias de síntesis adicionales. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴ y/o R⁵ puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, sustitución u otras reacciones conocidas para un experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos para un experto en

la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley 2006). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Además, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin que se realice tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción de "un recipiente", como es bien sabido para un experto en la materia.

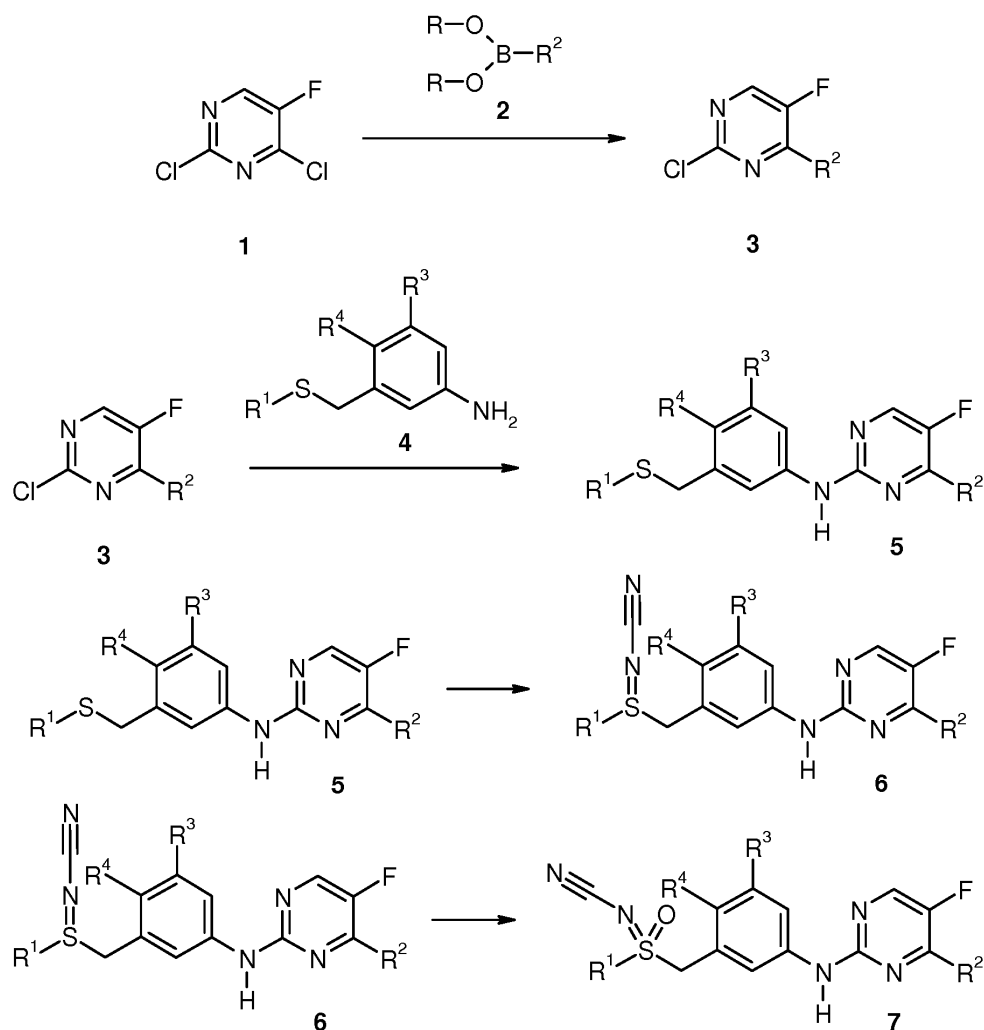
5 La geometría del resto sulfoximina produce los compuestos de fórmula general (I) quirales. La separación de sulfoximinas racémicas en sus enantiómeros puede conseguirse por procedimientos conocidos para la persona experta en la materia, preferentemente por medio de HPLC preparativa en fase estacionaria quiral.

En la primera etapa, se hace reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**1**; N.º CAS 2927-71-1) con un derivado de ácido borónico $R^2-B(OR)_2$ de fórmula (**2**), en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (**3**). El derivado de ácido borónico (**2**) puede ser preferentemente un ácido borónico ($R = -H$), o, como alternativa, un éster de dicho ácido borónico, por ejemplo, su éster isopropílico ($R = -CH(CH_3)_2$), o un éster cíclico obtenido a partir de pinacol en el que el $-B(OR)_2$ forma un -4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). Los ácidos borónicos y sus ésteres están disponibles en el mercado y son bien conocidos para la persona experta en la materia; véase, por ejemplo, D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en ese documento.

La reacción de acoplamiento se cataliza mediante catalizadores de Pd, por ejemplo mediante catalizadores de Pd(0), tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) $[Pd_2(dba)_3]$ o mediante catalizadores de Pd(II), tales como dicloro-bis(trifenilfosfina)-paladio (II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o mediante dicloruro de $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$; preferentemente mediante $1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II)-diclorometano.

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

Una ruta sintética para N-cianosulfoximinas de fórmula (**7**) se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1

En la siguiente etapa, un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar en una reacción de acoplamiento con una anilina de fórmula (4), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (5).

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

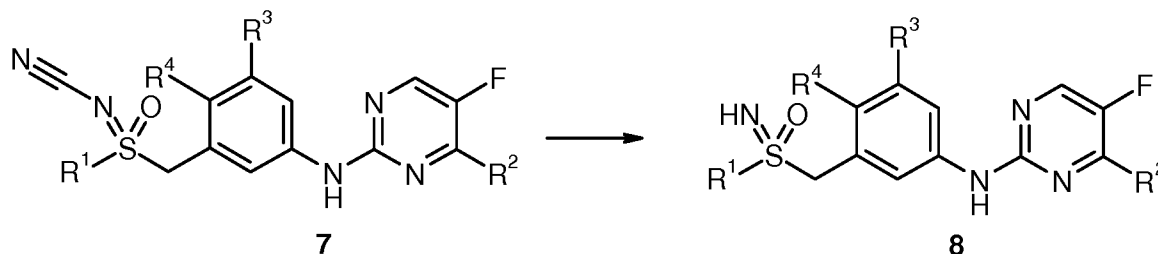
Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados basados en biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y se asegura la formación del complejo de Pd(0) mono-ligado activo (véase para ejemplos a) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 6686; b) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se ejecutan en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 2009, 50, 3672). Lo más preferido es el uso descrito en el presente documento de aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butiléter, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en una mezcla de tolueno y NMP (1-metilpirrolidin-2-ona) como disolvente. Las reacciones se ejecutan preferentemente en una atmósfera de argón durante 3-48 horas a una temperatura elevada, por ejemplo 130 °C, en un horno microondas o en un baño de aceite. Otra variación preferida es el uso de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano, ejecutándose las reacciones preferentemente en una atmósfera de argón durante 3-48 horas a una temperatura elevada, por ejemplo 130 °C, en un horno microondas o en un baño de aceite.

Como alternativa, esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un alcohol, tal como 1-butanol o en un disolvente inerte, tal como DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de tales disolventes en presencia de un ácido, tal como cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencenosulfónico. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura elevada, por ejemplo 140 °C.

Las anilinas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en determinados casos, o pueden prepararse por procedimientos conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo a partir de los alcoholes 3-aminobencílicos correspondientes mediante conversión del grupo hidroxilo contenido en los mismos, en un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguido de desplazamiento nucleófilo con un tiol de fórmula general R¹-SH, en la que R¹ se define como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I). Si se necesita, el grupo amino presente en dichos alcoholes 3-aminobencílicos puede protegerse mediante un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para grupos amino presentes en análogos y procedimientos para su introducción y retirada son bien conocidos para la persona experta en la materia, véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, Wiley (2006). Los tioles de fórmula R¹-SH son conocidos para la persona experta en la técnica y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (5) se hace reaccionar con cianamida como una fuente de nitrógeno para dar la N-cianosulfilimina correspondiente de fórmula (6). La reacción puede realizarse usando NBS y *terc*-butóxido potásico en metanol a temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809). En lugar de NBS, pueden emplearse yodo o diacetato de yodobenceno (PhI(OAc)₂) (véase por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) C. Bolm y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888; c) J.M. Babcock, documento US 2009/0023782). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de diacetato de yodobenceno.

Finalmente, la N-cianosulfilimina de fórmula (6) se oxida en la N-cianosulfoximina correspondiente de fórmula (7). La reacción puede realizarse usando mCPBA y carbonato potásico en etanol a temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809). Como alternativa, pueden emplearse otros agentes de oxidación, tales como peroxomonosulfato potásico o peryodato sódico/tricloruro de rutenio (véase por ejemplo: a) J.M. Babcock, documento US 2009/0023782). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de permanganato potásico en acetona.



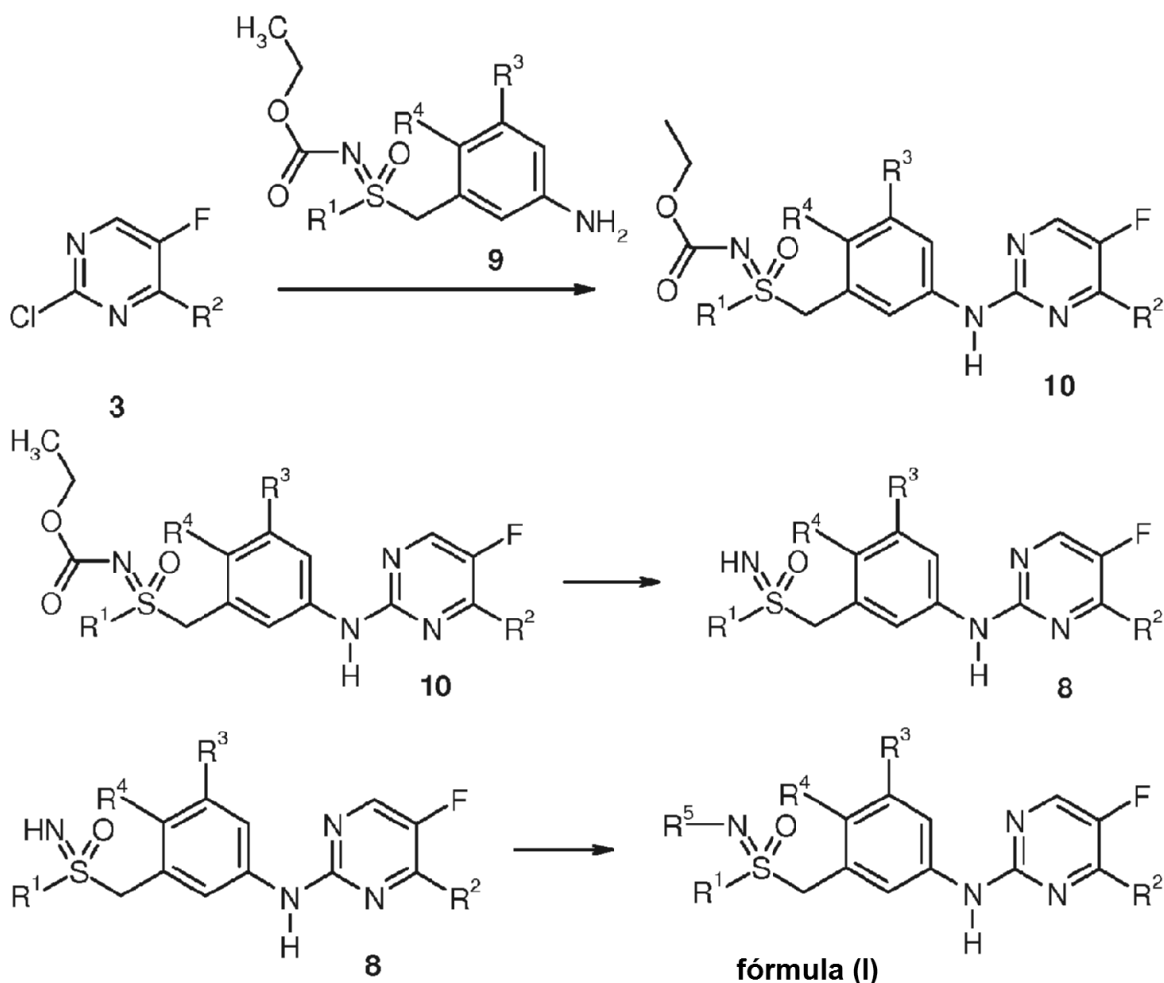
Las N-cianosulfoximinas de fórmula (7) pueden convertirse en las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (8). La reacción se realiza preferentemente usando anhídrido trifluoroacético (TFAA) en DCM, seguido de reacción con carbonato potásico en metanol (véase por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809).

Un acceso sintético alternativo para compuestos de fórmula (I), por ejemplo para sulfoximinas de fórmula (8) se muestra en el Esquema 2.

En una primera etapa, un compuesto de fórmula (3) puede hacerse reaccionar con una anilina de fórmula (9) para

dar el producto de acoplamiento cruzado correspondiente de fórmula (10). Los compuestos de fórmula (10) pueden prepararse mediante reacciones de acoplamiento cruzado de C-N catalizadas por paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado de 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). Las anilinas de fórmula (9) y procedimientos para su preparación se describen, por ejemplo, en el documento WO 2014/076028.

Dichas reacciones de acoplamiento cruzado de C-N catalizadas por paladio pueden catalizarse mediante un precatalizador de paladio adecuado basado en biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo de Pd(0) mono-ligado activo (véase para ejemplos a) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 6686; b) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se ejecutan en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., Tetrahedron Lett. 2009, 50, 3672). Convenientemente, pueden usarse aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butiléter y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo como precatalizador y ligando, fosfato potásico como base una mezcla en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona como disolvente.



La desprotección de compuestos de fórmula (10) puede realizarse, por ejemplo usando etóxido sódico en etanol a 60 °C, para producir las sulfonamidas N-desprotegidas correspondiente de fórmula (8).

Las sulfonamidas N-desprotegidas de fórmula (8) pueden hacerse reaccionar para dar derivados N-funcionalizados adicionales de fórmula (I). Hay múltiples procedimientos para la preparación de sulfonamidas N-funcionalizadas por funcionalización del nitrógeno del grupo sulfonamida:

- 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.
- 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 WO2007/1455.

- 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.
- 5 - Reacción con cloruros de sulfonilo: 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 cloroformatos: 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.
- 10 - Reacción con bromociano: 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.

Preparación de compuestos:

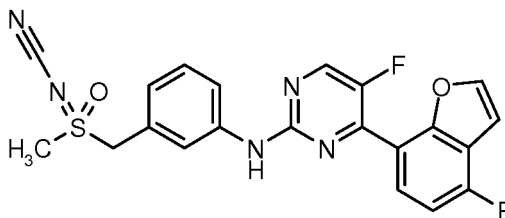
Abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos siguientes son:

- 15 CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); EN (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), NMP (1-metilpirrolidin-2-ona), RMN (resonancia magnética nuclear); p (pentuplete); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) complejo con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); c
- 20 (cuadruplete); TA (temperatura ambiente); s (singlete); ac. sat. (acuoso saturado); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); t (triplete).

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

Ejemplo 1:

- 25 **(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida**



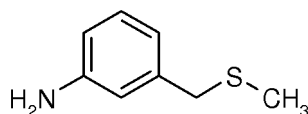
Preparación del Intermedio 1.1:

1-[(Metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno



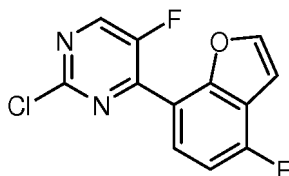
- 35 Se añadió en dos porciones metanotiolato sódico (13,5 g; 192 mmol) a una solución agitada de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (30,0 g; 175 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en etanol (360 ml) a -15 °C. El lote frío se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (32,2 g), que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 1.2:**3-[(Metilsulfanil)metil]anilina**

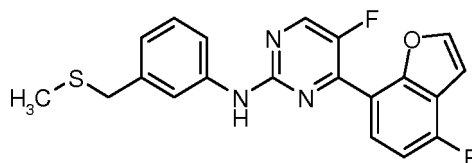
5 Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico acuoso aprox. al 10 % (389 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenzoceno (10,5 g; 57,3 mmol; Intermedio 1.1) en THF (680 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 45 horas. Añadiendo una solución 1 N de hidróxido sódico el valor de pH de la mezcla de reacción se aumentó a 7 antes de extraer el lote dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (6,56 g; 40,67 mmol).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6,93 (t, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,46-6,39 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 1.3:**2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina**

15 Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (818 mg; 4,90 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (4-fluoro-1-benzofuran-7-il)borónico (1 g; 5,39 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II)-diclorometano (400,2 mg; 0,49 mmol) y una solución acuosa 2 M de carbonato potásico (7,35 ml) en 1,2-dimetoxietano (25,4 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 90 minutos a temperatura ambiente. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (834 mg; 3,13 mmol).

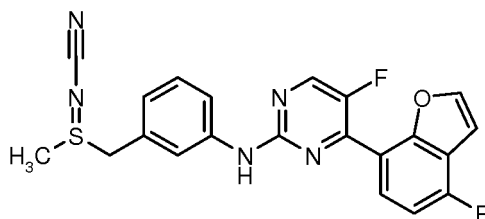
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,06 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H).

Preparación del Intermedio 1.4:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

25 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (517 mg; 1,94 mmol; intermedio 1.3), 3-[(metilsulfanil)metil] anilina (625 mg; 3,88 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butiléter (120 mg; 0,145 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (70 mg; 0,145 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (2,06 g; 9,69 mmol) en tolueno (43,9 ml) y NMP (3,4 ml) se agitó a 130 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) para dar el compuesto del título (523 mg; 1,35 mmol).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,85 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,94 (s, 3H).

35

Preparación del Intermedio 1.5:**(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]-cianamida**

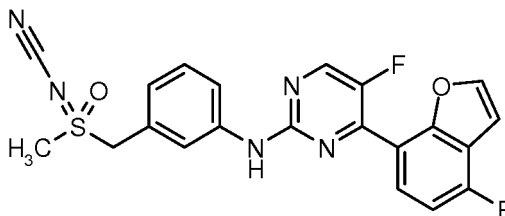
Se añadió diacetato de yodobenceno (517 mg; 1,57 mmol) a una solución agitada de 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[[metilsulfanil]metil]fenil}pirimidin-2-amina (590 mg; 1,43 mmol; intermedio 1.4) y cianamida (121 mg; 2,86 mmol) en DCM (16,3 ml) a 0 °C. El lote se agitó durante 2,5 horas a esta temperatura antes de purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (585 mg; 1,38 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,02 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,50-4,21 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Preparación de producto final:

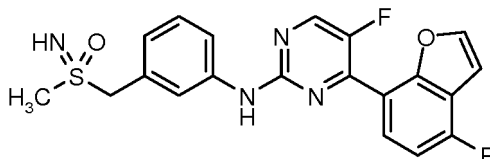
Se añadió permanganato potásico (368 mg; 2,28 mmol) a una solución agitada de (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]-cianamida (483 mg; 1,14 mmol; intermedio 1.5) en acetona (24,4 ml) a TA. El lote se agitó a 50 °C durante una hora. El lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (267 mg; 0,59 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,03 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,00-4,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplos 2 y 3:**Enantiómeros de****[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida**

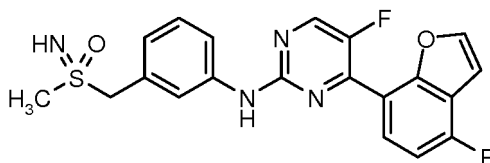
Se separó (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida (219 mg) en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep.		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC, 5 μm, 250 x 30 mm		
<i>Disolvente:</i>	acetato de etilo/hexanos 50:50 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	40 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	25 °C		
<i>Solución:</i>	219 mg / 4 ml de acetato de etilo		
<i>Inyección:</i>	8 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	Cantidad	pureza en %
Ejemplo 2 Enantiómero 1	7,4 - 8,3	88 mg	99
Ejemplo 3 Enantiómero 2	10,6 - 11,9	91 mg	99

Ejemplo 4:**(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina**

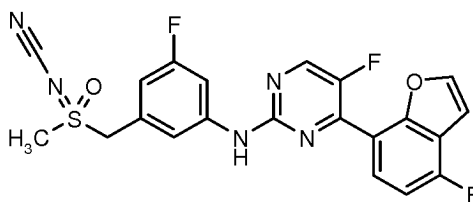
5 A una solución agitada de (rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida (360 mg; 0,81 mmol; ejemplo 1) en DCM (37 ml) a 0 °C, se añadió TFAA (0,344 ml; 2,43 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en MeOH (5,9 ml) y se trató con carbonato potásico (560 mg; 4,05 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH) para dar el compuesto del título (152 mg; 0,37 mmol).

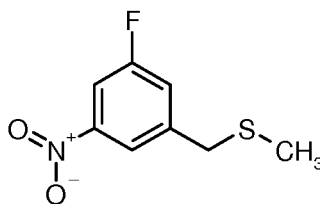
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,91 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,77 (s, 3H).

Ejemplos 5 y 6:**15 Enantiómeros de****5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina**

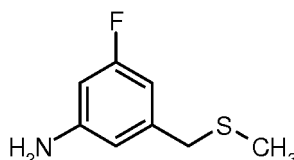
Se separó (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina (147 mg) en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep.		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC, 5 μ m, 250 x 30 mm		
<i>Disolvente:</i>	hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)		
<i>Flujo:</i>	45 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	147 mg / 2,1 ml de DCM		
<i>Inyección:</i>	3 x 0,7 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	Cantidad	pureza en %
Ejemplo 5 Enantiómero 1	18,2 - 21,1 min	50 mg	97,9
Ejemplo 6 Enantiómero 2	21,1 - 25,7 min	60 mg	98,5

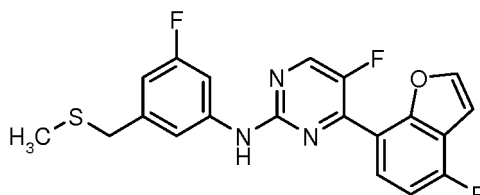
20 Ejemplo 7:**(rac)-[3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil(metil)-oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida**

Preparación del Intermedio 7.1:**1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno**

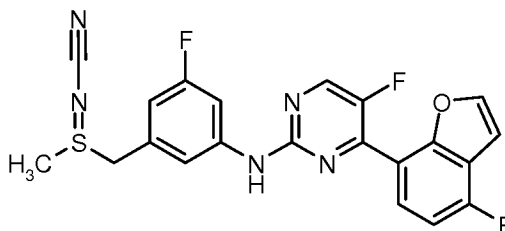
- 5 El Intermedio 7.1 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenceno (Hansa Fine Chemicals GmbH, Alemania, N.º CAS 1214344-25-8).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8,08 (s, 1H), 7,98 (dt, 1H), 7,70 (dt, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 7.2:**3-Fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina**

- 10 El Intermedio 7.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.2 usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno (Intermedio 7.1).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 6,32 (t, 1H), 6,24-6,15 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,97-1,92 (m, 3H).

Preparación del Intermedio 7.3:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

- 15 El Intermedio 7.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.4 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (1 g; 3,75 mmol; Intermedio 1.3) y 3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (1,14 g; 6,56 mmol; intermedio 7.2). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,19 g; 2,96 mmol).
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,10 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 7.4:**(rac)-[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-bencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida**

- 25 El Intermedio 7.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-pirimidin-2-amina (Intermedio 7.3). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / MeOH) para dar el compuesto del título (1,69 g; 3,71 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,29 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 4,50-4,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Preparación de producto final:

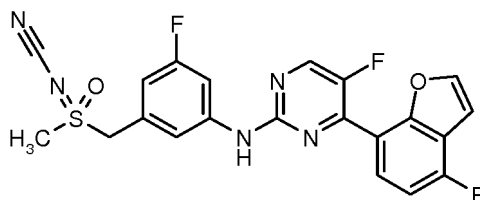
5 El Ejemplo 7 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida (1,68 g; 3,69 mmol; Intermedio 7.4). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,01 g; 2,07 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,30 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (dt, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,04-4,93 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

10 **Ejemplos 8 y 9:**

Enantiómeros de

[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida

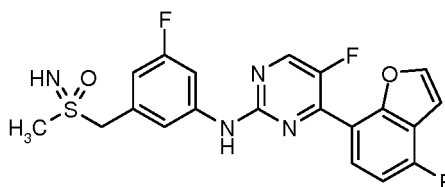


15 Se separó (rac)-[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida (162 mg) en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep.		
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 μm, 250 x 20 mm		
<i>Disolvente:</i>	hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)		
<i>Flujo:</i>	30 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	162 mg / 2,5 ml de DMF/DCM		
<i>Inyección:</i>	5 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	Cantidad	pureza en %
Ejemplo 8 Enantiómero 1	16,9 - 24,2	55 mg	98,9
Ejemplo 9 Enantiómero 2	25,2 - 32,6	45 mg	95,2

Ejemplo 10:

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina

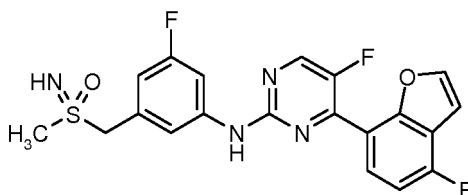


20 El Ejemplo 10 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando (rac)-[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida (784 mg; 1,61 mmol; Ejemplo 7). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH) para dar el compuesto del título (272 mg; 0,62 mmol).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,16 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (dt, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

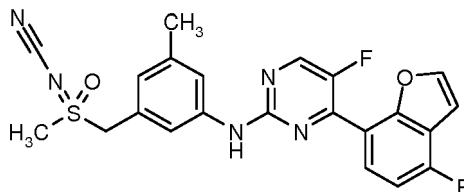
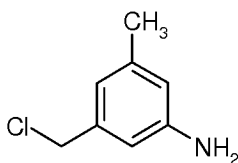
Ejemplos 11 y 12:

Enantiómeros de

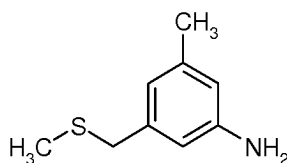
5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina

Se separó (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina (129 mg) en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 30 mm		
<i>Disolvente:</i>	hexano / etanol 70:30 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	40 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	129 mg / 9,5 ml de DCM/MeOH		
<i>Inyección:</i>	5 x 1,9 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	Cantidad	pureza en %
Ejemplo 11 Enantiómero 1	14,5 - 16,2	55 mg	99
Ejemplo 12 Enantiómero 2	16,2 - 19,0	55 mg	95,6

5 **Ejemplo 13:****(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida****Preparación del Intermedio 13.1:**10 **3-(Clorometil)-5-metilaniлина**

A una solución agitada de 3-amino-5-metil-bencil alcohol (5 g; 33,9 mmol; GL Syntech LLC, Hatfield, PA; N.º CAS 146335-25-3; Behrens y col., Synthesis, 1992, 1235-6) en DCM (140 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (7,4 ml; 102 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en DCM de nuevo y se evaporó a sequedad para dar 3-(clorometil)-5-metilaniлина en bruto (7 g).

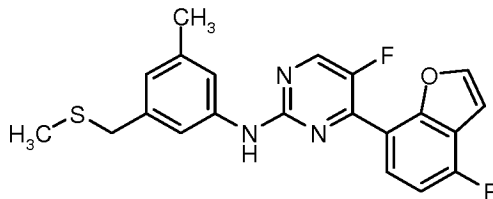
Preparación del Intermedio 13.2:**3-Metil-5-[(metilsulfanil)metil]aniлина**

El Intermedio 13.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.1 usando 3-(clorometil)-5-metilaniлина (Intermedio 13.1).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,33-6,27 (m, 1H), 6,27-6,21 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94

(s, 3H).

Preparación del Intermedio 13.3:

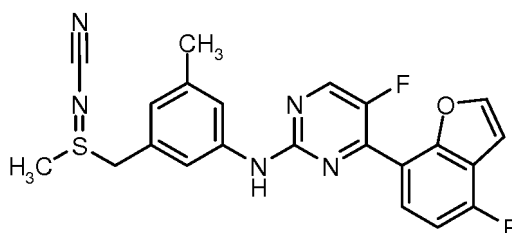
5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



- 5 El Intermedio 13.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.4 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (Intermedio 1.3) y 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (intermedio 13.2). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título.
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,77 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 13.4:

rac-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida



- 15 El Intermedio 13.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (Intermedio 13.3). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,94 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,66 (s a, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Preparación de producto final:

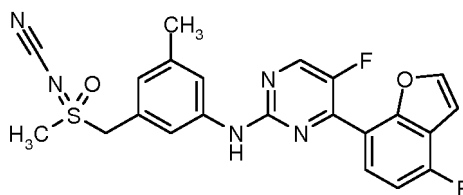
- 20 El Ejemplo 13 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando rac-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno]cianamida (310 mg; 0,71 mmol; Intermedio 13.4). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (190 mg; 0,42 mmol).

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,96 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,95-4,82 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplos 14 y 15:

Enantiómeros de

- 30 **[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida**

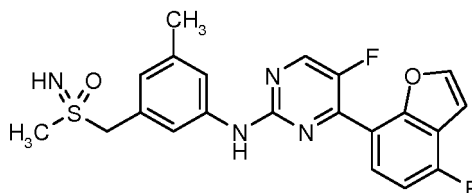


Se separó (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida (67 mg) en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep.		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC, 5 µm, 250 x 30 mm		
<i>Disolvente:</i>	hexano / etanol 70/30 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	50 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	67,5 mg / 1,5 ml de EtOH / acetona		
<i>Inyección:</i>	3 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	Cantidad	pureza en %
Ejemplo 14 Enantiómero 1	8,1 - 10,3	27 mg	> 99
Ejemplo 15 Enantiómero 2	10,4 - 12,2	28 mg	96

Ejemplo 16:

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina

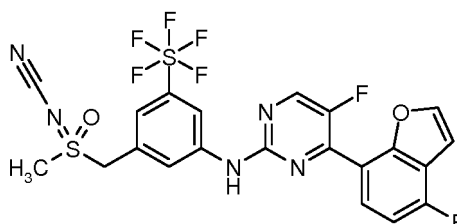
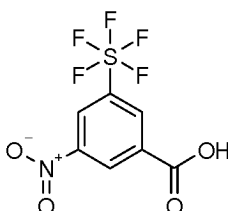


El Ejemplo 16 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando (rac)-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino}-5-metilbencil-(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida (112 mg; 0,24 mmol; Ejemplo 13). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH) para dar el compuesto del título (46 mg; 0,09 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,83 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 2H), 3,51 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

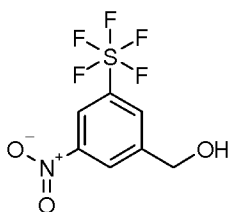
Ejemplo 17:

(rac)-{[3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida

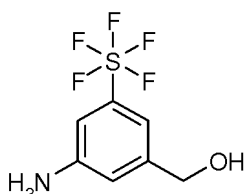
**Preparación del Intermedio 17.1:****15 Ácido 3-nitro-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico**

Se añadió gota a gota ácido nítrico (100%; 4,1 ml) durante 30 minutos a una solución agitada de ácido 3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico (5,1 g; 20,6 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en ácido sulfúrico (17,0 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 88 horas a temperatura ambiente. El lote se añadió cuidadosamente a hielo. El precipitado se separó, se lavó con agua y finalmente se disolvió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto deseado (4,4 g; 15,0 mmol).

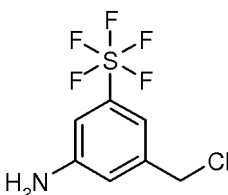
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 9,12 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,83 (m, 1H).

Preparación del Intermedio 17.2:**[3-Nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol**

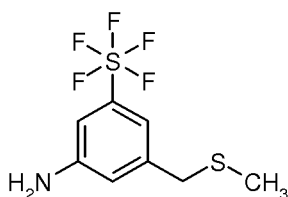
- 5 A una solución agitada de ácido 3-nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico (4,4 g; 15 mmol; Intermedio 17.1) en THF a 0 °C se añadió una solución 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (60 ml; 60 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 19 horas. Después, se añadió cuidadosamente MeOH a la mezcla agitada mientras se enfriaba con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (5,14 g).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,92 (d, 2), 2,19 (t, 1H).

Preparación del Intermedio 17.3:**[3-Amino-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol**

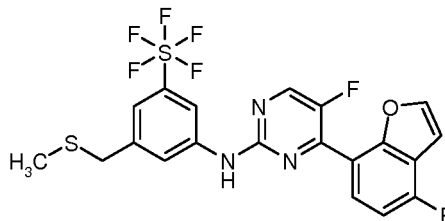
- 15 El Intermedio 17.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.2 usando [3-nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol (Intermedio 17.2).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,11 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,66 (a, 2H), 3,89 (a, 2H).

Preparación del Intermedio 17.4:**3-(Clorometil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)anilina**

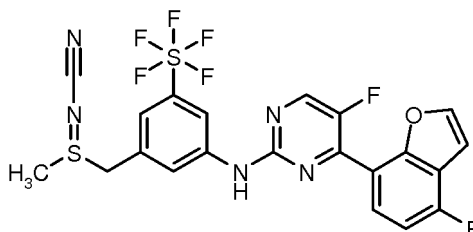
- 20 El Intermedio 17.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 13.1 usando [3-amino-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol (Intermedio 17.3).
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,01 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,74 (a.), 4,70 (s, 2H).

Preparación del Intermedio 17.5:**3-[(Metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)anilina**

- 25 El Intermedio 17.5 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.1 usando 3-(clorometil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)anilina (Intermedio 17.4).
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 6,92 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,67 (s a, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 17.6:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-13-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]pirimidin-2-amina**

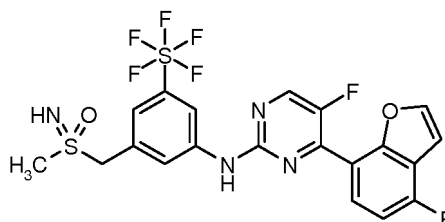
- 5 El Intermedio 17.6 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.4 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (Intermedio 1.3) y 3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)anilina (Intermedio 17.5). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título.
 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,29 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 17.7:**(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)- λ^4 -sulfanilideno]cianamida**

- 15 El Intermedio 17.7 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina (Intermedio 17.6). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo / MeOH).
 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,47 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,62-4,32 (m, 2H), 2,87 (s, 3H).

Preparación de producto final:

- El Ejemplo 17 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)- λ^4 -sulfanilideno]cianamida (205 mg; 0,373 mmol; Intermedio 17.7). El lote se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg; 0,21 mmol).
 25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,48 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,18-5,08 (m, 2H), 3,42 (s, 3H).

Ejemplo 18:**(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina**

- 30 El Ejemplo 18 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida (107 mg; 0,189 mmol; Ejemplo 17). El lote se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (24 mg; 0,04 mmol).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Director de disolventes binario, Director/Organizador de muestras, Director de columna, PDA, ELSD, SQD 3100
Columna:	Acquity BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1 % Vol. de HCOOH (99 %) B = acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min, 1-99 % de B, 1,6-2,0 min, 99 % de B
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Solución:	1,0 mg/ml de EtOH/MeOH 2:1
Inyección:	2,0 µl
Detección:	DAD TAC, intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10,35 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,81 (s, 3H).

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

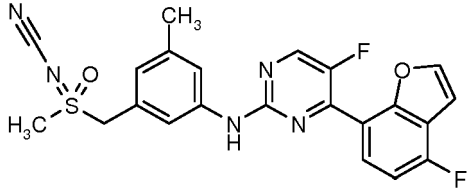
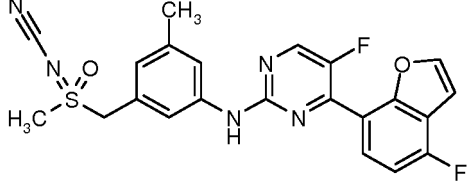
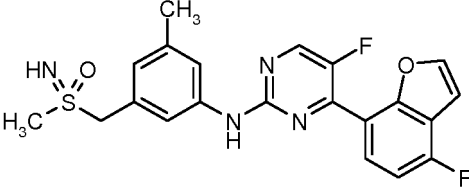
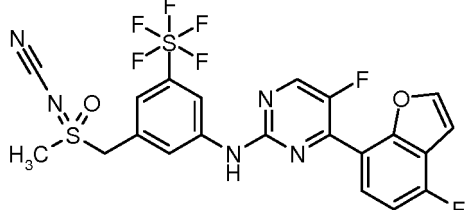
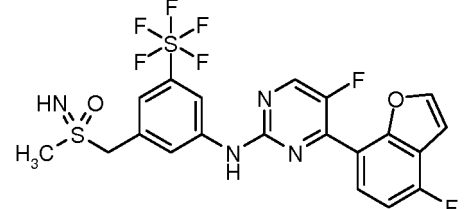
Tabla 1

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
1		(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino]encil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida
2		[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino]encil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1
3		[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino]encil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2
4		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil] fenil}-pirimidin-2-amina
5		5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil] fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1

(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
6		5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2
7		(rac)-[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida
8		[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1
9		[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2
10		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina
11		5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1
12		5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2
13		(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida

(Continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
14		[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino}-5-metilbencil)-(metil) oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1
15		[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino}-5-metilbencil)-(metil) oxido-λ ⁶ -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2
16		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil} pirimidin-2-amina
17		(rac)-{[3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il) pirimidin-2-il] amino}-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil) bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfanilideno}cianamida
18		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina

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

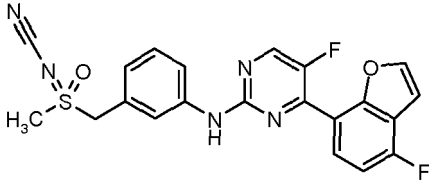
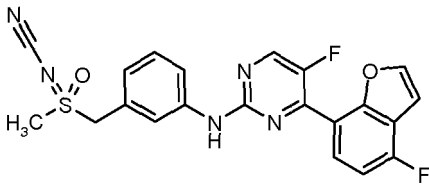
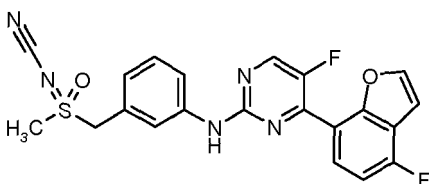
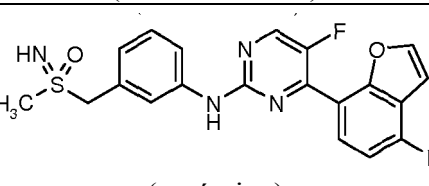
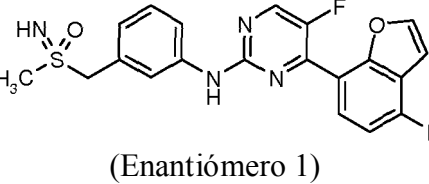
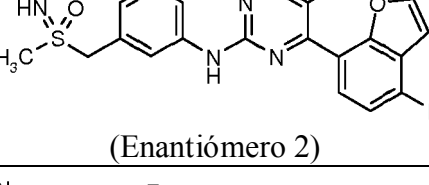
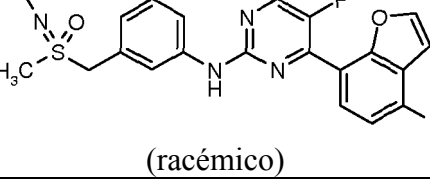
Los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indican en nM, "n.p." significa que los compuestos no se han probado en el respectivo ensayo.

- 5 ①: Número de ejemplo
- ②: CDK9: Ensayo de cinasa CDK9/CicT1 tal como se describe en el Procedimiento 1a. de Materiales y procedimientos
- ③: CDK2: Ensayo de cinasa CDK2/CicE tal como se describe en el Procedimiento 2a. de Materiales y procedimientos
- 10 ④: Selectividad de CDK9 sobre CDK2: Cl_{50} (CDK2) / Cl_{50} (CDK9) de acuerdo con los Procedimientos 1a. y 2a. de Materiales y procedimientos
- ⑤: CDK9 a alto ATP: Ensayo de cinasa CDK9/CicT1 tal como se describe en el Procedimiento 1b. de Materiales y procedimientos
- ⑥: CDK2 a alto ATP: Ensayo de cinasa CDK2/CicE tal como se describe en el Procedimiento 2b. de Materiales y

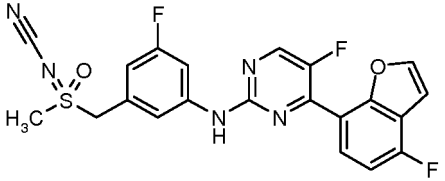
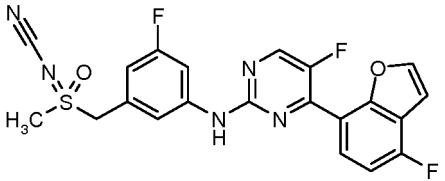
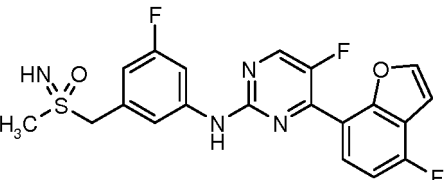
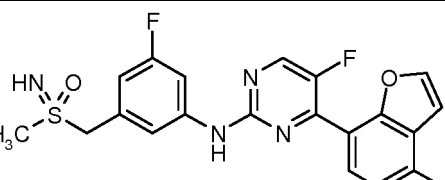
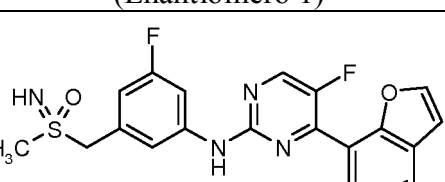
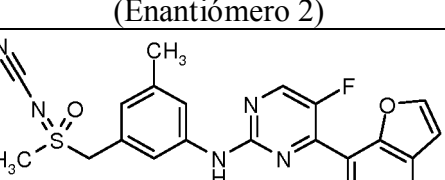
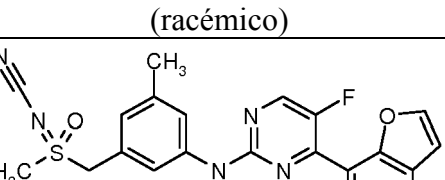
procedimientos

⑦: Selectividad de CDK9 a alto ATP sobre CDK2 a alto ATP: Cl_{50} (CDK2 a alto ATP) / Cl_{50} (CDK9 a alto ATP) de acuerdo con los Procedimientos 1b. y 2b. de Materiales y procedimientos

Tabla 2

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	 (racémico)	2,3	75	32	0,9	560	622
2	 (Enantiómero 1)	1,4	19	14	1,1	353	321
3	 (Enantiómero 2)	3,3	45	14	1,0	475	475
4	 (racémico)	4,6	110	24	22	510	23
5	 (Enantiómero 1)	3,7	89	24	5,6	802	143
6	 (Enantiómero 2)	2,6	57	22	3,2	1000	313
7	 (racémico)	4,1	56	14	1,9	652	343

(Continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
8	 <p>(Enantiómero 1)</p>	1,6	62	39	1	812	812
9	 <p>(Enantiómero 2)</p>	2,1	88	42	3,4	2230	656
10	 <p>(racémico)</p>	3,1	50	16	3,2	1800	563
11	 <p>(Enantiómero 1)</p>	n.p.	73	n.p.	3,7	913	247
12	 <p>(Enantiómero 2)</p>	3,1	48	15	0,99	1250	1263
13	 <p>(racémico)</p>	n.p.	41	n.p.	0,88	1200	1364
14	 <p>(Enantiómero 1)</p>	4,4	65	15	2,2	846	385

(Continuación)

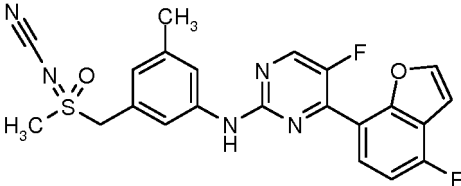
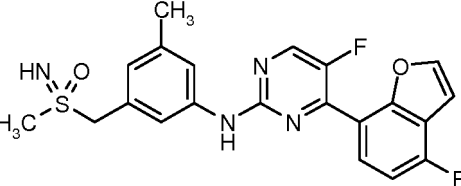
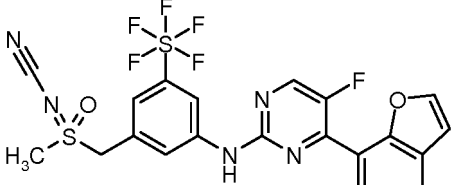
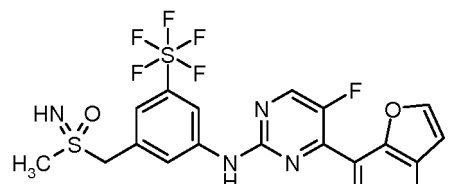
①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
15	 (Enantiómero 2)	2,4	95	40	1,6	835	522
16	 (racémico)	4,9	80	16	6,4	491	77
17	 (racémico)	8	257	33	7,4	1460	197
18	 (racémico)	2,9	73	25	4,4	1540	350

Tabla 3a y 3b: Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 y MOLM-13 (para las correspondientes indicaciones véase la tabla 3a) mediante los 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 inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indican en nM, "n.p." significa que los compuestos no se han probado en el respectivo ensayo.

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

Dichas líneas celulares representan las siguientes indicaciones tal como se muestra en la tabla 3a:

Tabla 3a: Indicaciones representadas por las líneas celulares

Línea celular	Origen	Indicación
HeLa	ATCC	tumor de cuello uterino humano
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlín	carcinoma de cuello uterino humano resistentes a multifármaco
NCI-H460	ATCC	carcinoma pulmonar no microcítico humano

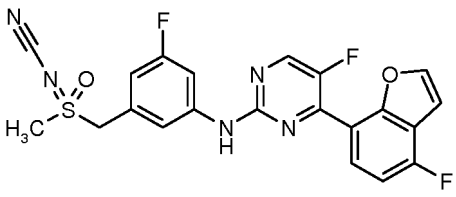
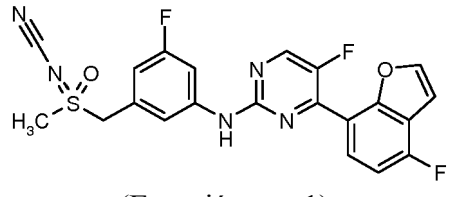
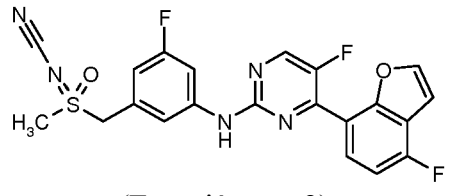
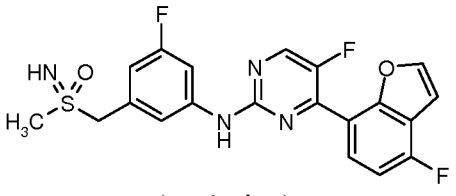
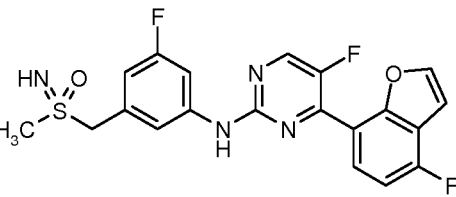
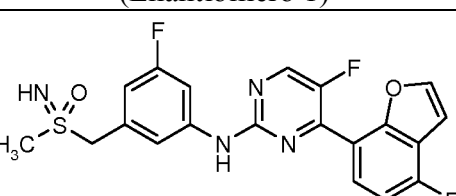
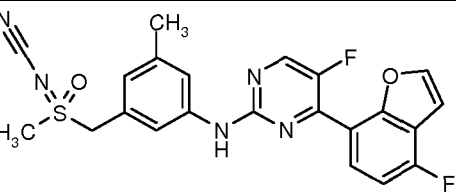
(Continuación)

Línea celular	Origen	Indicación
DU 145	ATCC	carcinoma de próstata humano independiente de hormonas
Caco-2	ATCC	Carcinoma colorrectal humano
B16F10	ATCC	Melanoma de ratón
A2780	ECACC	Carcinoma de ovario humano
MOLM-13	DSMZ	leucemia mieloide aguda humana

Tabla 3b: Inhibición de la proliferación celular

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1	 (racémico)	104	134	189	112	110	170	46	83
2	 (Enantiómero 1)	100	87	117	54	87	75	55	29
3	 (Enantiómero 2)	109	118	188	105	144	136	67	47
4	 (racémico)	297	143	181	169	141	211	53	108
5	 (Enantiómero 1)	177	190	343	186	230	260	93	115
6	 (Enantiómero 2)	115	96	314	110	112	185	38	117

(Continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7	 <p>(racémico)</p>	50	60	104	51	75	64	23	17
8	 <p>(Enantiómero 1)</p>	89	35	119	34	43	56	37	34
9	 <p>(Enantiómero 2)</p>	31	42	106	34	54	52	19	24
10	 <p>(racémico)</p>	97	n.p.	112	72	104	58	37	37
11	 <p>(Enantiómero 1)</p>	31	200	83	41	47	45	32	n.p.
12	 <p>(Enantiómero 2)</p>	30	88	59	62	57	94	35	n.p.
13	 <p>(racémico)</p>	40	37	118	86	40	49	34	n.p.

(Continuación)

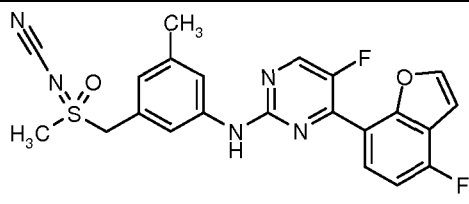
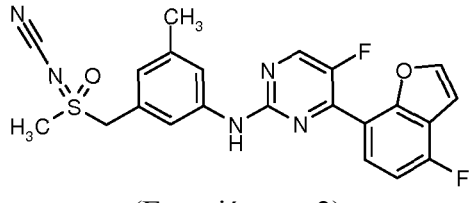
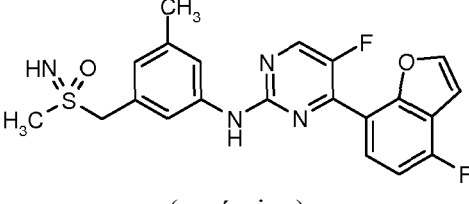
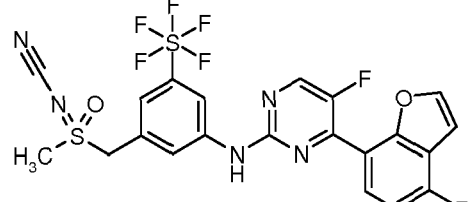
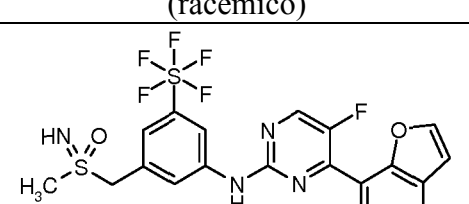
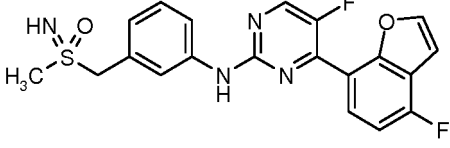
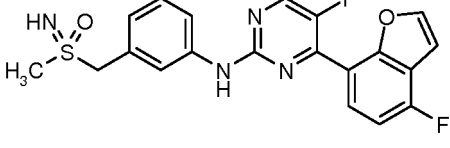
①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14	 <p>(Enantiómero 1)</p>	96	57	112	66	61	69	45	75
15	 <p>(Enantiómero 2)</p>	107	110	121	101	68	114	63	74
16	 <p>(racémico)</p>	46	41	120	106	60	82	35	33
17	 <p>(racémico)</p>	99	98	192	94	111	118	98	57
18	 <p>(racémico)</p>	101	116	136	141	152	168	34	30

Tabla 4: Permeación de Caco-2 de compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada tal como se describe en el Procedimiento 5. de Materiales y procedimientos.

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

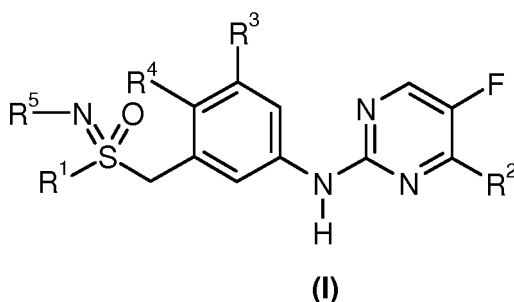
5

Tabla 4

①	Estructura	②	③	④	⑤
4	 (racémico)	2	183	104	0,57
6	 (Enantiómero 2)	2	221	113	0,51

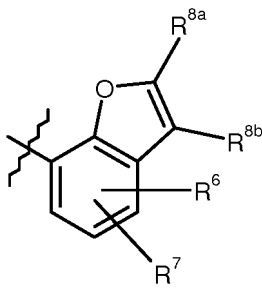
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

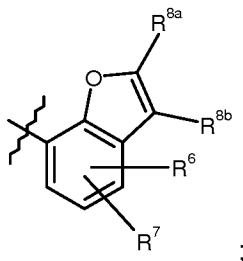
- 5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, heteroarilo, fenil-
alquilo C_1-C_3 y heteroaril-alquilo C_1-C_3 ,
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o
diferente, seleccionados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



- 15 R^3 , R^4 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, $-SF_5$, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, heteroarilo, en el que dicho alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, un grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
20 R^6 , R^7 representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
 R^{8a} , R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
25 R^9 representa un grupo seleccionado entre alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o
diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
30 R^{10} , R^{11} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,
en el que dicho alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo, fenilo, grupo bencilo o heteroarilo está
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-
35 acetilamino, aminas cíclicas, haloalquilo C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , o
 R^{10} y R^{11} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
 R^{12} representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y bencilo;
- 40 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo,
 haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₂, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, -
 OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;
 R² representa el grupo



R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF₅, un grupo alquilo C₁-C₃
 o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃;

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

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

R⁶, R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno,
 átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃;

R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de
 hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃,
 fluoroalcoxi C₁-C₃;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo,
 fenilo, bencilo y heteroarilo,

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

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de
 hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, bencilo, fenilo y heteroarilo,

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

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

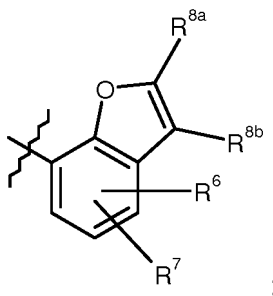
R¹² representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y alquilo C₁-C₂;

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 el que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₅,
 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo,
 alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂;

R² representa el grupo



R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF₅, un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃;

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

5 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas;

R⁶, R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

10 R^{8a}, R^{8b} representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo, metoxi, halometilo, fluorometoxi;

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₃ y grupo bencilo, el grupo fenilo del cual está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionado entre el grupo de halógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino;

15 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, bencilo, o

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

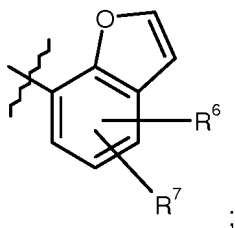
R¹² representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y metilo,

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

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

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino y aminas cíclicas; R² representa el grupo



25 R³ representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un -SF₅, metilo, etilo o grupo trifluorometilo; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

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

R⁶, R⁷ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor y átomo de cloro;

30 R⁹ representa un grupo alquilo C₁-C₃, un grupo bencilo o trifluorometilo;

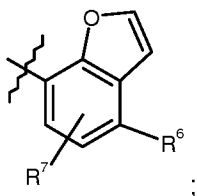
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente unos de los otros, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₂;

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

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

35 R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃;

R² representa el grupo



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

40 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹; R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor,

R⁷ representa un átomo de hidrógeno;

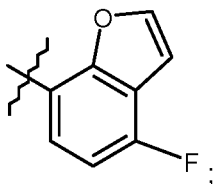
R⁹ representa un metilo, etilo o grupo trifluorometilo;

R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁-C₂;

R¹¹ 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 el que R² 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 el que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo ciano;

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

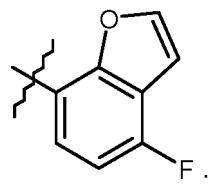
10 8. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅; y
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

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 R¹ representa un grupo metilo;
R² representa el grupo



R³ representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o un grupo metilo o -SF₅;
R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

20 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un grupo ciano;

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

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida;
- 25 • [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- 30 • (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina;
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1;
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2;
- 35 • (rac)-[(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida;
- [(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- [(3-Fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- 40 • (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-pirimidin-2-

amina;

- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 1;
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}-pirimidin-2-amina; Enantiómero 2;
- (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil]-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida;
- [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 1;
- [(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida; Enantiómero 2;
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (rac)-[[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]cianamida y
- (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina;

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

11. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso del tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, 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 su uso del tratamiento y/o la profilaxis de melanomas, carcinomas del cuello uterino, carcinomas pulmonares, carcinomas de ovario, carcinomas de próstata, carcinomas colorrectales o leucemias.

13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, carcinomas de próstata, carcinomas del cuello uterino, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias.

15. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas del cuello uterino, carcinomas de cuello uterino humano resistentes a multifármaco, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias mieloides agudas.

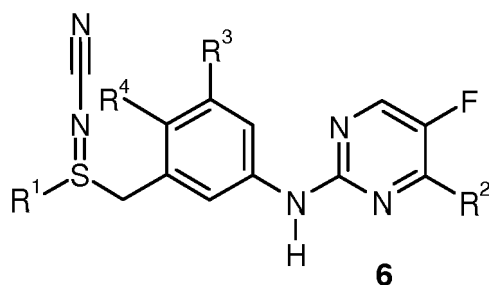
16. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.

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

18. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

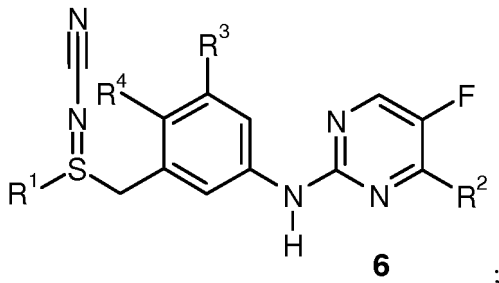
19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

20. Un compuesto de fórmula general (6)



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para los compuestos de fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

21. Uso de un compuesto de fórmula general (6)



5

en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para los compuestos de fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I).