

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 525**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 239/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2015 PCT/EP2015/073609**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059011**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2015 E 15777707 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 3207037**

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

30 Prioridad:

**16.10.2014 EP 14189241**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2019**

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 2 720 525 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 sulfona

La presente invención se refiere a derivados fluorados de benzofuranil-pirimidina que contienen un grupo sulfona de fórmula general (I) tal como se describen y definen en el presente documento y procedimientos para su preparación, los compuestos para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular, de trastornos hiperproliferativos y/o de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares. La invención también se refiere a compuestos intermedios útiles para 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 (ARNpn 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 ARNpn 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- $\kappa$ B, 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 ARNpn 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 manera 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<sup>n</sup> 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 P-TEFb (= 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 inhibitorio 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 inhibitorio 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.
- 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 R<sup>1</sup> pero no fenilo.
- 5 El documento WO2012066070 desvela compuestos de 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.
- 10 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.
- 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.
- 15 El documento WO 2012101065 desvela compuestos de biarilo de pirimidina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.
- El documento WO 2012101066 desvela compuestos de biarilo de pirimidina como inhibidores de CDK9. La sustitución R<sup>1</sup> 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.
- 20 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.
- 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.
- 25 El documento WO 2013037894 desvela derivados de 5-fluoropirimidina disustituidos que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.
- 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.
- 30 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.
- 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.
- 35 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.
- 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.
- 40 Los documentos WO 2015001021 o WO 2015136028 desvelan derivados de 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-amina que contienen un grupo sulfoximina o sulfona como inhibidores de CDK9.
- El documento WO2004009562 desvela inhibidores de triazina cinasa sustituidos. Para los datos de ensayos de ensayo seleccionados de los compuestos CDK1 y CDK4, pero no se presentan datos de CDK9.
- El documento WO2004072063 describe pirroles sustituidos con heteroarilo (pirimidina, triazina) como inhibidores de proteína cinasas tales como ERK2, GSK3, PKA o CDK2.
- 45 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.
- 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.

5 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.

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.

10 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.

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.

15 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.

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.

20 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.

25 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 cinasa 1 de tipo polo.

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:

- 30
- 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 citotoxicidad reducida
  - propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en el agua y fluidos corporales
- 35
- 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.

45 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.

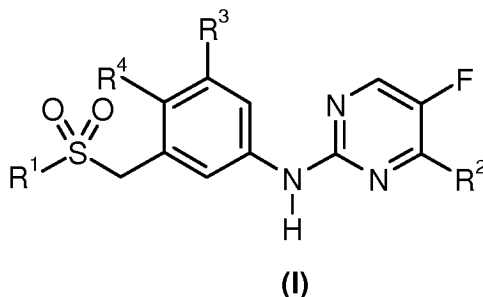
Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9 que muestran una elevada potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

50 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.

Adicionalmente, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, lo 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 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.

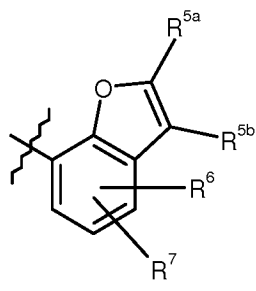
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



en la que

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

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



20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, -SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

25 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

y las 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 citada 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, en los que 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.

35 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 a las mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de una manera conocida a partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

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

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, las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas *per se*, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención, también están incluidas.

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

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 ácido 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, pícrico, 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, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y por 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 amoniaco o aminas orgánicas con de 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidipropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, 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; dialquilsulfatos tales como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, mistirilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Son ejemplos de iones de amonio cuaternario adecuados, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

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

Solvatos es el término usado para los fines de la invención para 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 los que la coordinación tiene lugar con agua. Dentro del ámbito de la presente invención, como solvatos se prefieren los hidratos.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo 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  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. En particular se prefieren isótopos tritiados y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , 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, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención en general pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica, tales como

mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos siguientes en el presente documento usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

Además, se describen 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 que se convierten (por ejemplo por metabolismo o hidrólisis) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de permanencia en el organismo.

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

Por consiguiente, la presente invención incluye todas las sales, polimorfos, hidratos, solvatos posibles de los mismos y las formas diastereoméricas de los compuestos de la presente invención como sal, polimorfo, hidrato, solvato individual de los mismos o forma diastereomérica o como mezcla de más de una sal, polimorfo, hidrato, solvato, de los mismos o forma diastereomérica 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 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, 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. En particular, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-"), 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 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-"), metilo-, etilo-, *n*-propilo- o isopropilo-.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-" debe entenderse que 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 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo-, ciclobutilo-, ciclopropilo-, ciclohexilo- o cicloheptilo-. Dicho anillo cicloalquilo es no aromático pero opcionalmente puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo, cicloalqueno-, tal como un grupo ciclopropilo-, ciclobuteno-, ciclohexeno- o ciclohepteno-, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser a cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea este saturado o insaturado. En particular, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>- o un ciclohexilo-.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-" debe entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>- es un anillo hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo-, ciclobutilo- o ciclopropilo-. Preferentemente, dicho grupo cicloalquilo "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-" es un grupo ciclopropilo-.

El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-" debe entenderse que significa preferentemente un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular, dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- es un anillo hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo-, ciclobutilo-, ciclopropilo- o ciclohexilo-.

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

El término "un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" debe entenderse que significa un anillo hidrocarburo mono o bicíclico, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y además contiene 1,2 o 3 grupos que contienen heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>- debe entenderse 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.

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

En particular, un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- debe entenderse que significa un heterociclilo- que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente, en 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.

En particular, un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- debe entenderse que significa un heterociclilo que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente, en 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.

En particular, el término "heterociclilo-" debe entenderse 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 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.

El término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se define anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi-, etoxi-, *n*-propoxi-, *iso*-propoxi-, *n*-butoxi-, *iso*-butoxi-, *terc*-butoxi-, *sec*-butoxi-, pentiloxi-, *iso*-pentiloxi-, *n*-hexiloxi- o un isómero de los mismos. En particular, el "grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-" es un grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-", un "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-", un metoxi-, etoxi-, o un propoxi-, preferentemente un grupo metoxi-, etoxi- o propoxi-. Es más preferido un grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-", particularmente un grupo metoxi- o etoxi-.

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

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

El término "dialquilamino-" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que son independientes entre sí. Dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), representa, por ejemplo, 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-.

El término "amina cíclica" debe entenderse que significa preferentemente un grupo monocíclico, saturado, con de 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 opcionalmente pueden sustituirse con uno o dos grupos metilo-.

El término "halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" se define anteriormente y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de los demás. En particular, dicho átomo de halógeno es flúor. Preferentemente, dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- es un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, tal como, por ejemplo -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, más preferentemente este es -CF<sub>3</sub>.

El término "fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse que significa preferentemente un grupo fenilo-, en el que uno de los

átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- al resto de la molécula. En particular, el "fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, preferentemente este es un grupo bencilo-.

5 El término "heteroarilo-" debe entenderse 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 puede ser igual o diferente, 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. En particular, el  
10 heteroarilo- se selecciona entre tienilo-, furanilo-, pirrolilo-, oxazolilo-, tiazolilo-, 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 de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo-, quinazolinilo-, isoquinolinilo-, etc.; o azocinilo-, indolizínilo-, purinilo-, etc. y derivados benzo de los mismos; o cinolinilo-, ftalazinilo-, quinazolinilo-, quinoxalinilo-, naftiridinilo-, pteridinilo-, carbazolilo-, acridinilo-, fenazinilo-, fenotiazinilo-, fenoxazinilo-, xantenilo- u oxepinilo-, etc. Preferentemente, el heteroarilo se selecciona entre heteroarilo- monocíclico, heteroarilo- de 5 miembros o heteroarilo- de 6 miembros.

20 El término "heteroarilo- de 5 miembros" debe entenderse que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente, que tiene 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo uno tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. En particular, el "heteroarilo- de 5 miembros" se selecciona entre tienilo-, furanilo-, pirrolilo-, oxazolilo-, tiazolilo-, imidazolilo-, pirazolilo-, isoxazolilo-, isotiazolilo-, oxadiazolilo-, triazolilo-, tiadiazolilo-, tetrazolilo-.

25 El término "heteroarilo- de 6 miembros" debe entenderse que significa preferentemente un sistema de anillo aromático, monovalente, que tiene 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo uno tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. En particular, el "heteroarilo- de 6 miembros" se selecciona entre piridilo-, piridazinilo-, pirimidinilo-, pirazinilo-, triazinilo-.

30 El término "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse 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 se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- al resto de la molécula. En particular, el "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, un piridinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un piridinilmetilo-, un piridiniletilo-, un piridinilpropilo-, un pirimidinil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un pirimidinilmetilo-, un pirimidiniletilo-, un pirimidinilpropilo-, preferentemente un grupo piridinilmetilo- o un piridiniletilo- o un pirimidiniletilo- o un pirimidinilpropilo-.

35 Tal 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 que llegan consigo los electrones de enlace. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo-, p-toluenosulfonilo-, trifluorometanosulfonilo-, nonafluorobutananosulfonilo-, (4-bromobenceno)sulfonilo-, (4-nitro-benceno)sulfonilo-, (2-nitro-benceno)sulfonilo-, (4-isopropilbenceno)sulfonilo-, (2,4,6-tri-isopropil-bencen)-sulfonilo-, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo-, (4-tercbutil-benceno)sulfonilo-, bencenosulfonilo- y (4-metoxi-benceno)sulfonilo-.

45 La expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-" debe entenderse 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 "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

50 De forma similar, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-" debe entenderse 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 dicha expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

55 De forma similar, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" o "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse 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 dicha expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicha expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>. Además, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", debe entenderse 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 dicha expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

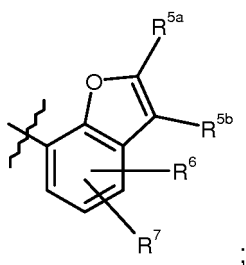
Un símbolo  en un enlace representa el sitio de unión en la molécula.

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

Cuando en el presente documento se usa la forma plural de las palabras compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, esta 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

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

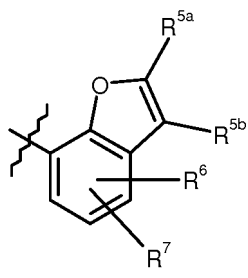


- R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF<sub>5</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;
- R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;
- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

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

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



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF<sub>5</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

5 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo-, metoxi-, halometilo-, fluorometoxi-;

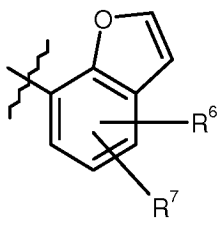
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

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

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

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

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



15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo-;

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

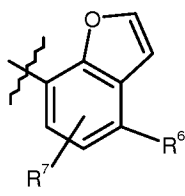
20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

y las 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

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

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



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

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

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

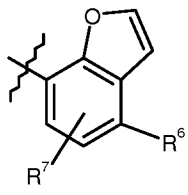
30 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

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

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



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

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

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

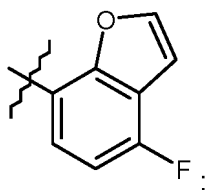
10 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

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

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

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo- o uno etilo;

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



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

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

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

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclilo-, fenilo-, heteroarilo-, fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- y heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

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

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

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

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

35 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -C(O)OH, -C(O)NH<sub>2</sub>.

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

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

alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, amins cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo-, etilo-, propan-2-ilo-, *terc*-butilo-, ciclopropilo-, ciclohexilo- o fenilo-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo o metoxi.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- y amins cíclicas.

10 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo-, etilo-, propan-2-ilo-, ciclopropilo-, *terc*-butilo-, ciclopentilo-, ciclohexilo- o fenilo-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino- y amins cíclicas.

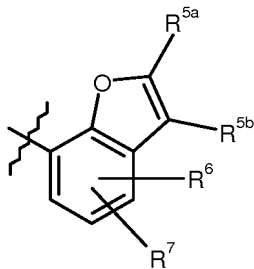
15 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

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

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

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

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



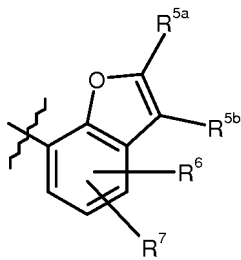
en la que

25 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

y en la que

30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

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



en la que

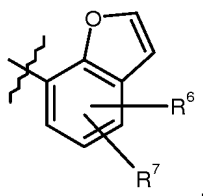
R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de

flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo-, metoxi-, halometilo-, fluorometoxi-,

y en la que

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

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

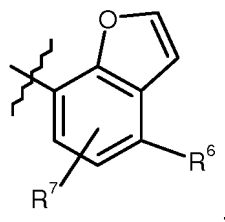


en la que

- 10  $R^6, R^7$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.

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

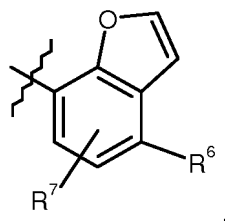
$R^2$  representa el grupo



en la que

- 15  $R^6$  representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor o cloro, y en la que  $R^7$  representa hidrógeno.

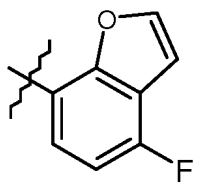
En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^2$  representa el grupo



- 20 en la que

$R^6$  representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o de flúor y en la que  $R^7$  representa hidrógeno.

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



- 25

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, -SF<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

5 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF<sub>5</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo -SF<sub>5</sub> o un grupo metilo y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo, etilo o trifluorometilo y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

15 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

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

20 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor, o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

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

25 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

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

30 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

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

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

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo -SF<sub>5</sub> o metilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

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

En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo -SF<sub>5</sub> o metilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

45 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo- y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

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

50 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor y R<sup>4</sup> 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 metilo y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.
- 5 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  $C_1-C_2$ , halo-alquilo  $C_1-C_2$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ .
- 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  $C_1-C_2$ .
- 10 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo  $-SF_5$  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, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo  $-SF_5$ , metilo-, etilo- o trifluorometilo-.
- 15 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro o un grupo metilo-, etilo- o trifluorometilo-.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo-, etilo- o trifluorometilo-.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo-, etilo- o trifluorometilo-.
- 20 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo-.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^3$  representa un grupo metilo-.
- 25 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  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , halo-alquilo  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ .
- 30 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, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , halo-alquilo  $C_1-C_3$ , fluoro-alcoxi  $C_1-C_3$ .
- 35 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, alquilo  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , halo-alquilo  $C_1-C_2$ , fluoro-alcoxi  $C_1-C_2$ .
- 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, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 40 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^4$  representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^4$  representa un átomo de flúor.
- En una realización preferida, particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.
- 45 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , halo-alquilo  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ .
- En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de

bromo, ciano, metilo-, metoxi-, halometilo-, fluorometoxi-.

En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$ ,  $R^7$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, halo-alquilo  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -.

- 5 En otra realización la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente entre sí, 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  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente entre sí, 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  $R^6$  representa hidrógeno, para-flúor o para-cloro, conforme a lo cual *para* se refiere al punto de unión de  $R^2$  al resto de la molécula y en la que  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno.

- 15 En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa para-flúor, conforme a lo cual *para* se refiere al punto de unión de  $R^2$  al resto de la molécula y en la que  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización particularmente preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $R^6$  representa para-flúor, conforme a lo cual *para* se refiere al punto de unión de  $R^2$  al resto de la molécula.

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

- 20 Debe entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de los compuestos de fórmula (I) anterior.

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

- 25 Se prefieren de manera muy especial combinaciones de dos o más de las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente.

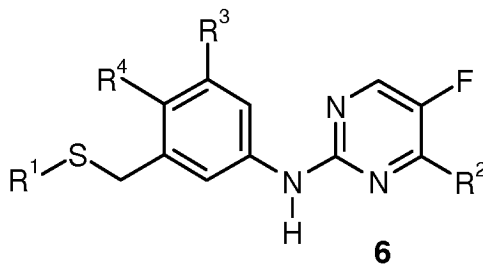
En particular, un sujeto preferido de la presente invención es un compuestos seleccionado entre:

- 30
- 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}pirimidin-2-amina;
  - N-{3-[(etilsulfonyl)-metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-amina;
  - 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}pirimidin-2-amina y
  - 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}pirimidin-2-amina;

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

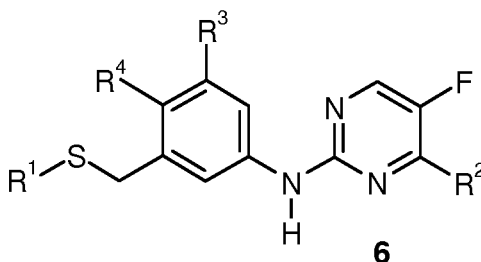
Las definiciones anteriormente mencionadas de los radicales que se han detallado en términos generales, o en intervalos preferidos, también se aplican a los productos finales de fórmula (I) y, análogamente, a los materiales de partida o intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

- 35 La invención también se refiere a compuestos de fórmula (6), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



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

- 40 La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (6), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se definen para los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,



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.

- 5 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 ámbito de la presente invención, el término "tratamiento" incluye la profilaxis.

- 10 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 las 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  $CI_{50}$  bajo en el ensayo CDK9/CicT1) para inhibir la actividad de CDK9.

- 15 En el ámbito de la presente invención, el valor de la  $CI_{50}$  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.

- 20 Sorprendentemente, resultó que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las 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.

- 25 En el ámbito de la presente invención, el valor de la  $CI_{50}$  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.

- 30 Adicionalmente, 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.

- 35 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") tal como se describe en la sección Materiales y procedimientos, a continuación.

- 40 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.

Adicionalmente, 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.

- 5 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.

- 10 Un tema adicional de la presente invención es el de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, preferentemente, de trastornos 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.

- 15 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 los compuestos para su uso en un procedimiento para tratar trastornos relacionados con o mediados por la actividad de CDK9 en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/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.

- 25 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.

- 35 La expresión "trastornos relacionados con o mediados por 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 relacionados con o mediados por CDK9" incluyen trastornos que son resultado de una mayor actividad de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9 tales como LARP7, HEXIM1/2 o ARN<sup>pn</sup> 7sk, o trastornos que son resultado de una mayor 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 mayor actividad de CDK9 debido a la activación de vías de señalización mitogénicas. La expresión "hiperactividad de CDK9" se refiere a una mayor actividad enzimática de CDK9 en comparación con células normales no enfermas, o se refiere a una mayor 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.

- 40 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, inhiban, 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, una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

- 45 Los trastornos hiperproliferativos en el ámbito de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, 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, cerebro, de órganos reproductores, del tracto digestivo, del tracto urinario, del ojo, hígado, piel, 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.
- 5 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 uterino, de ovario de vagina y de vulva, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer de ano, colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, de páncreas, rectal, de intestino delgado, de glándula salivar y adenocarcinomas de la glándula anal.
- 10 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, de uretra y hereditario y renal papilar esporádico.
- 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.
- 15 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 cavidad oral, cáncer de células escamosas y melanoma oral.
- 20 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, rabdomiosarcoma, histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma y leiomiosarcoma.
- 25 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 de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, reestenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, que incluyen enfermedades renales tales como
- 30 glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis 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.
- 35 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.
- 40 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.
- En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención son para su uso en un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, en particular, enfermedades
- 45 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: HIV-1, HIV-2, FIV, VIB, SIV, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en el que el oncorretrovirus se selecciona del grupo de:
- 50 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.

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.

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

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

Otro tema objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

Un tema objeto preferido de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

Otro tema objeto 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.

Otro tema objeto 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.

Un tema objeto 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 humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Otro tema objeto 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.

Otro tema objeto 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.

Un tema objeto preferido 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 carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos

independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas de cuello uterino humanos resistentes a multifármaco, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

5 Otro tema objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular, de los trastornos mencionados anteriormente.

Otro tema objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

10 Un tema objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Otro tema objeto de la presente invención son los compuestos para su uso en 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.

20 Otro tema objeto de la presente invención son los compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

25 Un tema objeto preferido de la presente invención son los compuestos para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

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

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

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

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

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas pulmonares, especialmente carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello

uterino humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como un único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en los que la combinación no provoca efectos negativos 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 de 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 al mismo tiempo (por ejemplo, de manera concurrente) o de forma escalonada y separada en el tiempo (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 sentido, 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: 1311-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, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina difitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, 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 de forma conjunta con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos junto con un compuesto o composición de la presente invención 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 es bien tolerado por el paciente con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de un solo agente y otras determinadas terapias combinadas,
- (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,

5 (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 contra el cáncer producen efectos antagonicos.

10 Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar tal cual 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, conjuntival u ótica o en forma de implante o prótesis.

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

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

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

30 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 administrarse por vía lingual, por vía sublingual o por vía 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.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de un modo conocido en sí mismo 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, oleato de polioxisorbitán), 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.

40 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.

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

50 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, por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

55 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:**

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

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

- el valor medio, 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 intermedio 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 intermedio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores intermedios.

10

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.

15

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

**1a. Ensayo de cinasa CDK9/CicT1:**

20 La actividad inhibidora 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:

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).

25

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, MgCl<sub>2</sub> 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 (1,67 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 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).

30

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 Cl<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa interno.

45

50

**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, MgCl<sub>2</sub> 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, 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).
- 15
- 20
- 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 Cl<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un programa interno.
- 30
- 35

**2a. Ensayo de cinasa CDK2/CicE:**

- 40 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:

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, MgCl<sub>2</sub> 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 (1,25 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).
- 50
- 55
- 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 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  $CI_{50}$  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-sefariosa, 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).

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, MgCl<sub>2</sub> 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 ATP (3,33 mM => conc. final en 5 µl de volumen de ensayo es 2 mM) 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 15 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo 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 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  $CI_{50}$  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 µl de su respectivo medio de crecimiento

5 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  $\mu$ l) al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0  $\mu$ M, así como en el intervalo de 0,001-10  $\mu$ M; 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  $\mu$ l/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100  $\mu$ l/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  $\mu$ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio 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  $\mu$ m) (=100 %). Los valores de  $CI_{50}$  (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

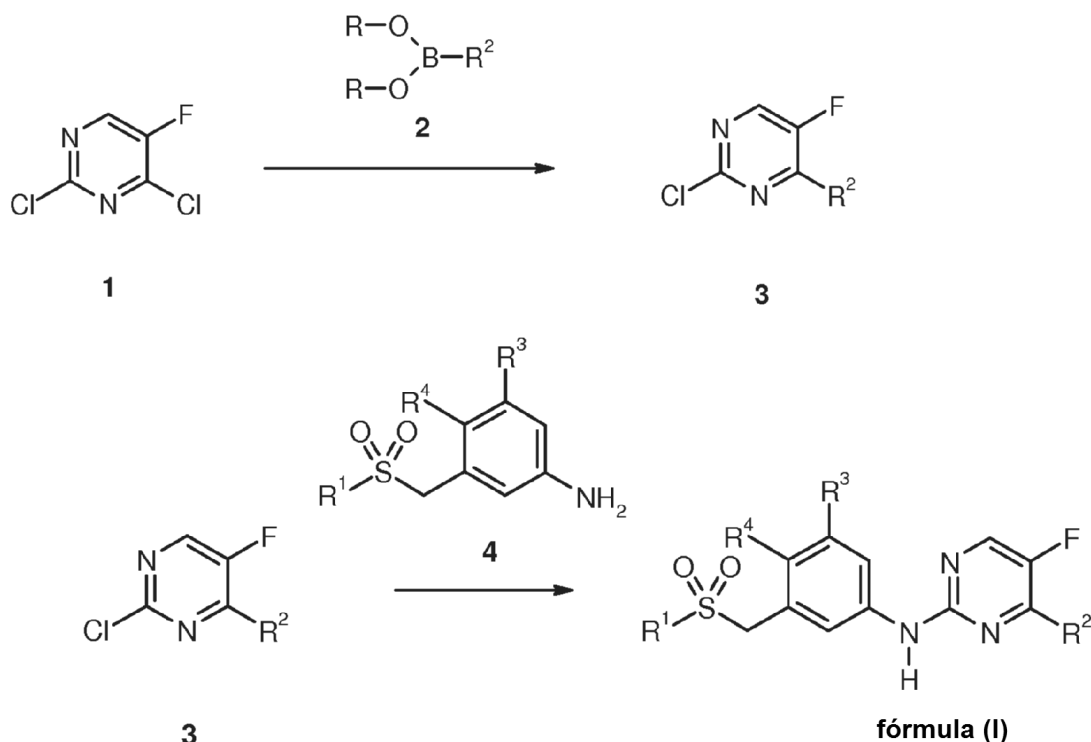
20 Las células no adherentes de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 (DSMZ ACC 554) se sembraron a una densidad de 5.000 células/pocillo en una placa de multitítulo de 96 pocillos en 100  $\mu$ l de medio de crecimiento complementado con suero bovino fetal al 10 %. Después de 24 horas, se determinó 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  $\mu$ l de compuesto de ensayo que contiene el medio a los pocillos de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo de 0,001-10  $\mu$ M y controles 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 %).

### Ejemplos Preparativos

#### Síntesis general de compuestos de la fórmula (I)

30 La síntesis de los derivados de 5-fluoro-piridina sustituidos con 4-(benzofuran-7-ilo) de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo con los esquemas 1 y 2 a continuación.

35 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 materia 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  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y/o  $R^4$  puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. 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, 4<sup>a</sup> edición, Wiley 2006). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, 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.



Esquema 1

- En la primera etapa, se hace reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1; n.º de reg. CAS 2927-71-1) con un derivado de ácido borónico R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub> de fórmula (2), en la que R<sup>2</sup> 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<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), o un éster cíclico obtenido a partir de pinacol en el que el -B(OR)<sub>2</sub> forma un -4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-). 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 paladio, por ejemplo mediante catalizadores de Pd(0), tales como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], o por catalizadores de Pd (II), tales como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio; preferentemente por 1,1'-bis(difenilfosfina)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, bicarbonato sódico o fosfato potásico.
- 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 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (I).
- 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., Tet. Lett. 2009, 50, 3672).
- Particularmente preferido es el uso descrito en el presente documento de aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*terc*-butiléter, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-

triiisopropilbifenilo, fosfato potásico como una base y una mezcla de tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona como un 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.

5 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.

10 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 R<sup>1</sup>-SH, en la que R<sup>1</sup> se define como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I), para dar intermedios de anilina de fórmula (5), para la estructura véase el esquema 2, *más adelante*.

15 Dichos intermedios de anilina de fórmula (5) pueden convertirse en las correspondientes anilinas que portan sulfona de fórmula (4) por oxidación. Normalmente, esta oxidación se lleva a cabo con ácido 3-clorobencenocarboperoxóico (también conocido como mCPBA, ácido meta-clorobenzoico) en diclorometano a temperaturas entre 0 °C y 25 °C.

20 Si es necesario, 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). Del mismo modo, un grupo nitro puede servir como grupo precursor inerte de dicho grupo amino, que se libera tras la reducción del precursor nitro usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como reducción con cloruro de titanio (III) en ácido clorhídrico acuoso.

25 Los tioles de fórmula R<sup>1</sup>-SH son conocidos para la persona experta en la materia y están disponibles en el mercado en una variedad considerable.

Las síntesis de las 5-fluoro-pirimidinas disustituidas de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención también puede llevarse a cabo de acuerdo con una secuencia sintética alternativa, mostrada en el esquema 2.

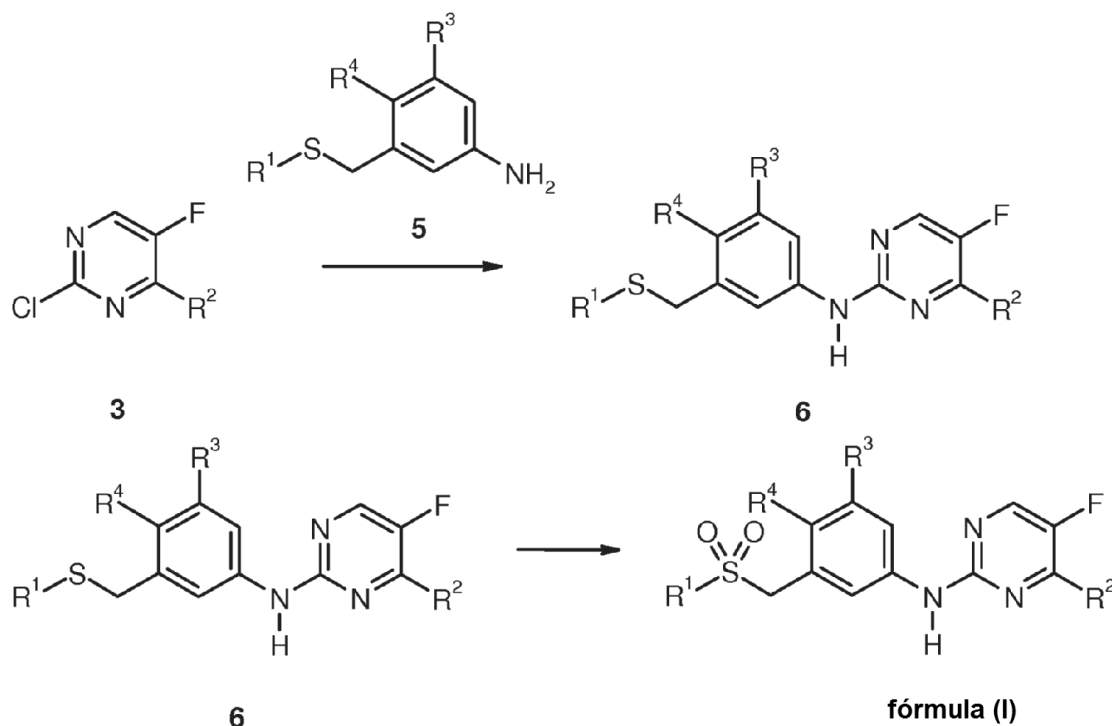
30 En la primera etapa, un compuesto de fórmula (3), que puede prepararse de acuerdo con el esquema 1, se hace reaccionar en una reacción de acoplamiento con un intermedio de anilina de fórmula (5), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para la fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (6).

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).

35 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'-triiisopropilbifenilo, fosfato potásico como una base y una mezcla de tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona como un 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.

45 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.

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.



Esquema 2

En la segunda etapa, el resto de tioéter del compuesto de fórmula (6) se oxida para dar los compuestos deseados de fórmula (I). La oxidación se lleva a cabo mediante el uso de un agente de oxidación en un disolvente adecuado. Se prefiere el uso de permanganato potásico en acetona, o el uso de 3-clorobencenocarboperoxiico en diclorometano.

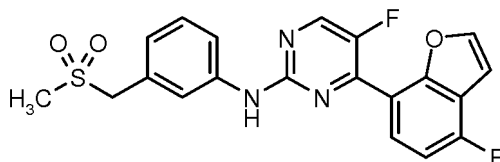
#### 5 Preparación de compuestos:

##### Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los ejemplos siguientes son:

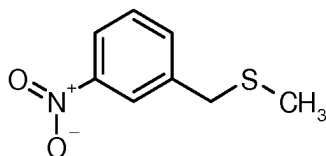
CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); EN (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido metacloroperoxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); p (pentuplete); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) complejo con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); c (cuadruplete); TA (temperatura ambiente); s (singlete); ac. sat. (acuoso saturado); SiO<sub>2</sub> (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); t (triplete).

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

##### Ejemplo 1: 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}pirimidin-2-amina

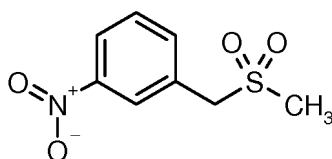




**Preparación del intermedio 1.1: 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenzoceno**

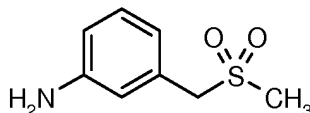
5 Se añadió metanotiolato sódico (13,5 g; 192 mmol) en dos porciones a una solución en agitación de 1-(clorometil)-3-nitrobenzoceno (30,0 g; 175 mmol) en etanol (360 ml) a -15 °C. Se eliminó el baño frío y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas 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 más purificación.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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: 1-[(metilsulfonil)metil]-3-nitrobenzoceno**

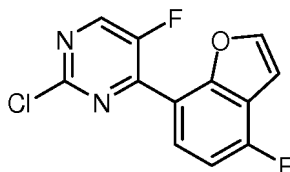
10 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (77 %; 26,9 g; 120 mmol) a una solución en agitación de 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenzoceno (10,0 g) en DCM (1305 ml) a 0 °C. El lote se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después 2,5 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con agua (300 ml) antes de añadir bicarbonato sódico (11,0 g). El lote se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM / etanol 95:5) y finalmente se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el producto deseado (6,2 g; 28,9 mmol).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8,28 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

**Preparación del intermedio 1.3: 3-[(metilsulfonil)metil]anilina**

20 Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aprox. al 15 %) en ácido clorhídrico acuoso aprox. al 10 % (162 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de 1-[(metilsulfonil)metil]-3-nitrobenzoceno (5,1 g; 23,8 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 16 horas. Añadiendo una solución acuosa IN de hidróxido sódico, el valor del pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 antes de extraer el lote dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto deseado (4,5 g), que se usó sin más purificación.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 6,97 (m, 1H), 6,51 (m, 3H), 5,13 (a, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

**Preparación del intermedio 1.4: 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina**

30 Un lote con 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)ferrocenodichloropaladio (II)-diclorometano (400,2 mg; 0,49 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25,4 ml) y solución acuosa 2 M de carbonato potásico (7,35 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en 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).

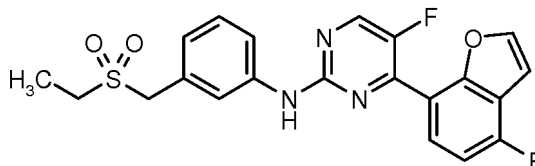
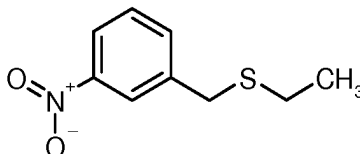
35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,06 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H).

**Preparación del producto final:**

5 Una mezcla de 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (105 mg; 0,563 mmol; intermedio 1.3), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (100 mg; 0,375 mmol; intermedio 1.4), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*tert*-butiléter (23,2 mg; 0,028 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (13,4 mg; 0,028 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (398 mg; 1,87 mmol) en tolueno (8 ml) y NMP (2 ml) se agitó en atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (9,1 mg; 0,02 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min, B al 50 %, 1-8 min, B al 50-90 %
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD

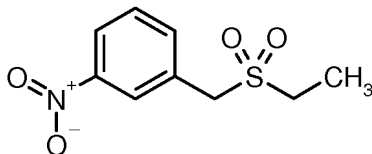
10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,95 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).

**Ejemplo 2: N-{3-[(etilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-amina****Preparación del intermedio 2.1: 1-[(etilsulfanil)metil]-3-nitrobenzoceno**

15 Se añadió etanotiolato sódico (5,39 g; 64,1 mmol) en dos porciones a una solución en agitación de 1-(clorometil)-3-nitrobenzoceno (10,0 g; 58,2 mmol) en etanol (120 ml) a -15 °C. Se eliminó el baño frío y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más etanotiolato sódico (2,45 g; 29,1 mmol). El lote se agitó durante 16 horas.

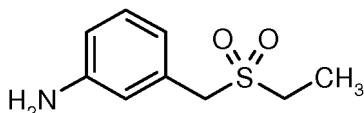
20 Después, se diluyó el lote con salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (10,15 g; 51,4 mmol) que se usó sin más purificación.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,20 (t, 1H), 8,11 (dt, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,46 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

**Preparación del intermedio 2.2: 1-[(etilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno**

Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (77 %; 1,98 g; 8,03 mmol) a una solución en agitación de 1-[(etilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno (800 mg; intermedio 2.1) en DCM (70 ml) a 0 °C. El lote se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después 18 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con agua (100 ml) antes de añadir bicarbonato sódico (735 mg). El lote se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (824 mg; 3,59 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8,31 (t, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,09 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

**Preparación del intermedio 2.3: 3-[(etilsulfonyl)metil]anilina**

Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aprox. al 15 %) en ácido clorhídrico acuoso aprox. al 10 % (16,5 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de 1-[(etilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno (810 mg; 3,53 mmol; intermedio 2.2) en THF (42 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 67 horas. Añadiendo una solución acuosa IN de hidróxido sódico, la mezcla de reacción se neutralizó antes de extraer el lote dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado (560 mg; 2,67 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 7,00 (t, 1H), 6,62-6,48 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,97 (q, 2H), 1,20 (t, 3H).

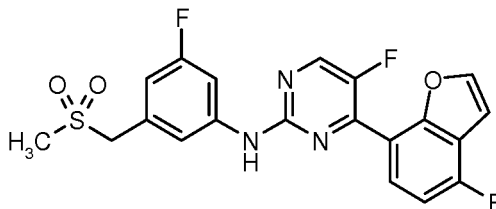
**Preparación del producto final:**

Una mezcla de 3-[(etilsulfonyl)metil]anilina (106 mg; 0,5 mmol; intermedio 2.3), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (90 mg; 0,338 mmol; intermedio 1.4), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*tert*-butiléter (20,9 mg; 0,025 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (12,1 mg; 0,025 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (358 mg; 1,68 mmol) en tolueno (7,2 ml) y NMP (1,8 ml) se agitó en atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (37,5 mg; 0,09 mmol).

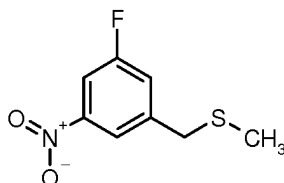
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: bomba 2545, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min, B al 1 %, 1-8 min, B al 1-99 %, 8-10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

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9,95 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,00 (q, 2H), 1,18 (t, 3H).

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



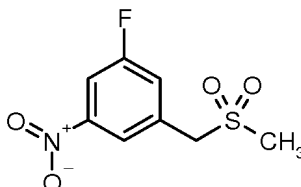
5 **Preparación del intermedio 3.1: 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobencono**



Se añadió metanotiolato sódico (1,22 g; 17,4 mmol) en tres porciones a una solución en agitación de 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobencono (3,00 g; 15,8 mmol, HE Chemical) en etanol (33 ml) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más metanotiolato sódico (0,33 g; 4,7 mmol) y el lote se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (3,4 g) que se usó sin más purificación.

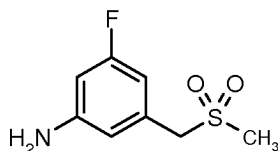
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,00 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

10 **Preparación del intermedio 3.2: 1-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobencono**



15 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (77 %; 3,68 g; 16,4 mmol) a una solución en agitación de 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobencono (1,50 g) en DCM (178 ml) a 0 °C. El lote se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después 2,5 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con agua (450 ml) antes de añadir bicarbonato sódico (1,50 g). El lote se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto en bruto (3,33 g) que se usó sin más purificación.

20 **Preparación del intermedio 3.3: 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina**



25 Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aprox. al 15 %) en ácido clorhídrico acuoso aprox. al 10 % (29 ml, Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de 1-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobencono en bruto (1,00 g) en THF (45 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 16 horas. El lote se enfrió con un baño de hielo mientras se añadía solución acuosa de hidróxido sódico 1N para ajustar el valor del pH de la mezcla de reacción a 8-9. La agitación continuó durante otros 30 minutos a esta temperatura antes de extraer el lote dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo) para dar el producto deseado (262 mg; 1,29 mmol).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 6,48 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (a, 2H), 2,79 (s, 3H).

30 **Preparación del producto final:**

Una mezcla de 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina (118 mg; 0,506 mmol; intermedio 3.3), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-

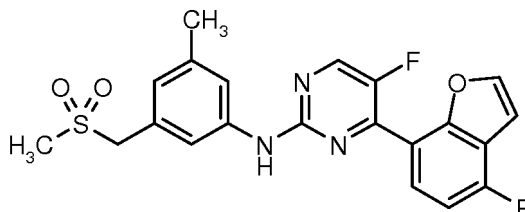
- 5 fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (90 mg; 0,338 mmol; intermedio 1.4), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-*terc*-butiléter (20,9 mg; 0,025 mmol; ABCR GmbH & Co. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (12,1 mg; 0,025 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (358 mg; 1,68 mmol) en tolueno (7,2 ml) y NMP (1,8 ml) se agitó en atmósfera de argón a 130 °C durante 3 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico. La capa orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (65 mg; 0,15 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: bomba 254, administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min, B al 50 %, 1-8 min, B al 50-90 %
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10,22 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dt, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

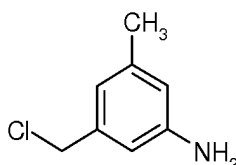
10 **Ejemplo 4:**

**5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-13-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina**



**Preparación del intermedio 4.1:**

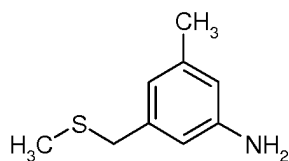
**3-(clorometil)-5-metilaniлина**



- 15 A una solución en agitación de 3-amino-5-metil-bencilo alcohol (5 g; 33,9 mmol; GL Syntech LLC, Hatfield, PA) en DCM (140 ml) a 0 °C se le 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).
- 20

**Preparación del intermedio 4.2:**

**3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]aniлина**

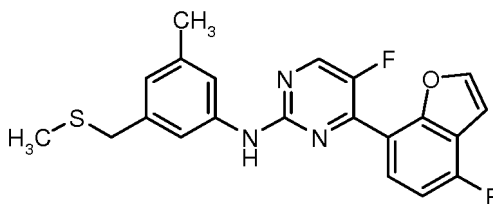


El intermedio 4.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del intermedio 1.1 usando 3-(clorometil)-5-metilanilina (intermedio 4.1).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 4.3:

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



El intermedio 4.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del ejemplo 1 (producto final) usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidina (intermedio 1.4) y 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (intermedio 4.2). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos / acetato de etilo) para dar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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 producto final:

Se añadió permanganato potásico (110,5 mg; 0,69 mmol) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (88 mg; 0,22 mmol; intermedio 4.3) en acetona (4 ml). El lote se agitó a 40 °C durante 90 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. La almohadilla de filtro se lavó con acetona y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (20,6 mg; 0,048 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,87 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

La tabla 1 siguiente 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		5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina
2		N-{3-[(etilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-amina

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
3		5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}pirimidin-2-amina
4		5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfonyl)metil]-fenilo}pirimidin-2-amina

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

5 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 presente ensayo.

① : Número de ejemplo

② : CDK9: Ensayo de cinasa CDK9/CicT1 tal como se describe en el Procedimiento 1a. de Materiales y procedimientos

10 ③ : CDK2: Ensayo de cinasa CDK2/CicE tal como se describe en el Procedimiento 2a. de Materiales y procedimientos

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

15 ⑥ : CDK2 a alto ATP: Ensayo de cinasa CDK2/CicE tal como se describe en el Procedimiento 2b. de Materiales y procedimientos

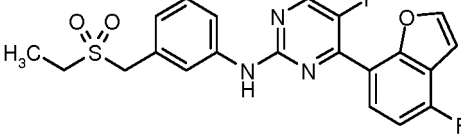
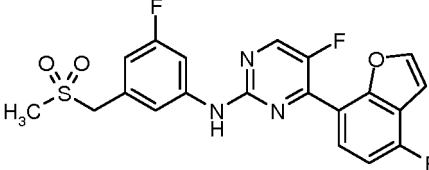
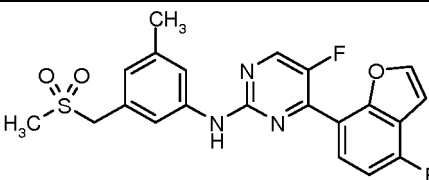
⑦ : Selectividad de CDK9 a alto ATP sobre CDK2 a alto ATP:  $Cl_{50}$  (CDK2 a alto ATP) /  $Cl_{50}$  (CDK9 a alto ATP) de acuerdo con los Procedimientos 1b. y 2b. de Materiales y procedimientos

**Tabla 2**

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1		4	175	44	9	1320	147

20

(continuación)

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
2		3	112	37	9	917	102
3		2	n.p.	n.p.	2	n.p.	n.p.
4		2	57	29	1	8560	8560

**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) por 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 presente 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

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

**Tabla 3a: Indicaciones representadas por las líneas celulares**

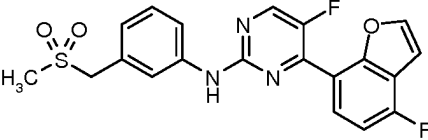
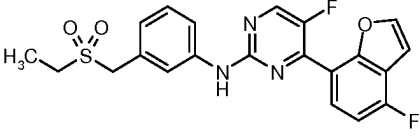
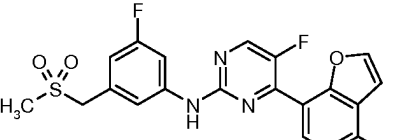
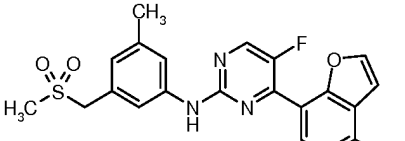
Línea celular	Fuente	Indicación
HeLa	ATCC	tumor de cuello uterino humano
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlín	carcinoma de cuello uterino humano resistentes a multifármaco
NCI-H460	ATCC	carcinoma pulmonar no microcítico humano
DU 145	ATCC	carcinoma de próstata humano independiente de hormonas
Caco-2	ATCC	Carcinoma colorrectal humano
B16F10	ATCC	Melanoma de ratón



(continuación)

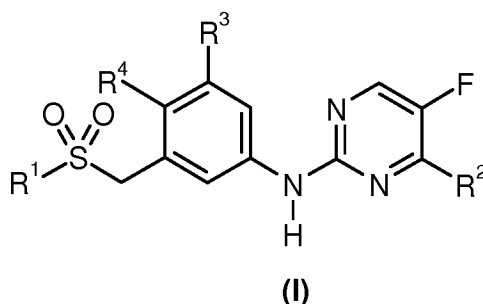
Línea celular	Fuente	Indicación
A2780	ECACC	Carcinoma de ovario humano
MOLM-13	DSMZ	leucemia mieloide aguda humana

Tabla 3b: Inhibición de la proliferación celular

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		270	290	330	360	300	390	90	170
2		335	100	114	n.p.	n.p.	100	n.p.	n.p.
3		100	239	230	298	392	245	n.p.	n.p.
4		100	243	146	237	313	242	38	46

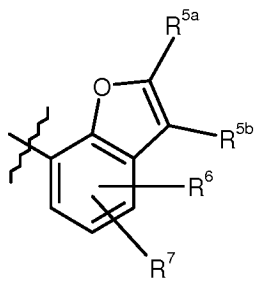
REIVINDICACIONES

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 la que dicho grupo se sustituye opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o  
 diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquilo  $C_1-C_3$ -, 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

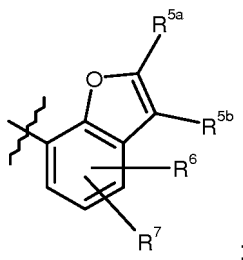


- 15  $R^3$ ,  $R^4$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de  
 flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano,  $-SF_5$ , alquilo  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, halo-alquilo  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  
 $C_1-C_3$ -;  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo  
 de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, halo-alquilo  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1$ -  
 $C_3$ -;  
 20  $R^6$ ,  $R^7$  representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de  
 flúor, átomo de cloro, alquilo  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, halo-alquilo  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

- 25  $R^1$  representa un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ -, cicloalquilo  $C_3-C_5$ -,  
 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo,  
 halo-alquilo  $C_1-C_2$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ -,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -  
 $OP(O)(OH)_2$ -,  $-C(O)OH$ -,  $-C(O)NH_2$ ;  
 $R^2$  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<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

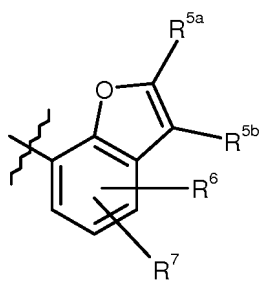
5 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

10 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>;

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



15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro, un grupo -SF<sub>5</sub>, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un grupo fluoro-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, metilo-, metoxi-, halometilo-, fluorometoxi-;

20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

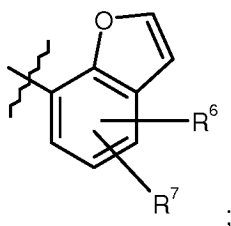
y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

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

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

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



30 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, átomo de flúor o átomo de cloro o un grupo -SF<sub>5</sub>, metilo-, etilo- o trifluorometilo-; R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

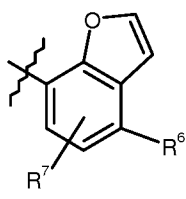
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un átomo de cloro;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

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

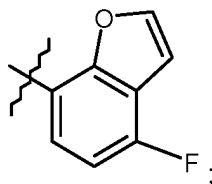
R<sup>2</sup> representa el grupo



- 5 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo-;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor,  
 R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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



- 10 y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

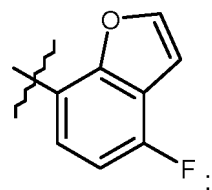
7. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo-; y  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

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



- 20 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un grupo metilo-;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

- 25 • 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina;  
 • N-{3-[(etilsulfonil)-metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)pirimidin-2-amina;  
 • 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina y  
 • 5-fluoro-4-(4-fluoro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-metil-5-[(metilsulfonil)metil]-fenilo}pirimidin-2-amina;

y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

- 30 10. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

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

12. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 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.

5 13. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 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.

10 14. Uso de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas pulmonares no microcíticos, carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, carcinomas de cuello uterino humano resistentes a multifármaco, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias mieloides agudas.

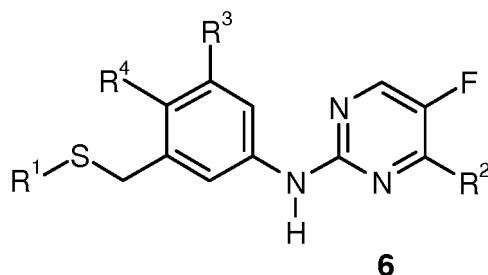
15. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.

15 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 9 junto con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

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

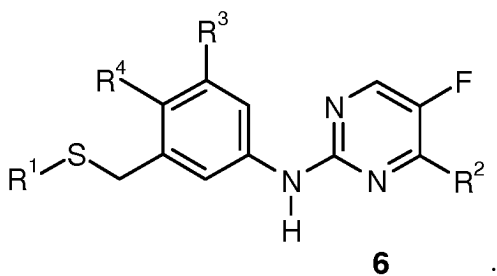
20 18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

19. Un compuesto de fórmula general (6)



25 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para los compuestos de fórmula general (I) y las sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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



30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 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).