NUEVOS COMPUESTOS MACROCÍCLICOS

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos macrocíclicos que presentan la fórmula general (I), como se describen y definen en la presente, con métodos para prepararlos, con su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y con compuestos intermediarios útiles para preparar los compuestos de fórmula general (I).

Las proteínas de la familia de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) son reguladores fundamentales del ciclo celular (lo que se aplica a las CDK del ciclo celular), participan en la regulación de la transcripción de los genes (lo que se aplica a las CDK de la transcripción) y cumplen otras funciones. Para ejercer sus efectos, las CDK deben activarse, lo cual puede ocurrir a través de la asociación con una subunidad reguladora, que suele ser una ciclina. Las CDK del ciclo celular, que incluyen el complejo de la CDK1 y la ciclina B, el complejo de la CDK2 y la ciclina A, el complejo de la CDK2 y la ciclina E, el complejo de la CDK4 y la ciclina D y el complejo de la

CDK6 y la ciclina D, son activadas consecutivamente para participar en el ciclo celular. Las CDK de la transcripción, que incluyen el complejo de la CDK9 y la ciclina T y el complejo de la CDK7 y la ciclina H, regulan la actividad de la ARN polimerasa II cuando se fosforila el dominio en su extremo carboxilo (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de la CDK9 y una de cuatro ciclinas posibles, la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b.

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

La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II comienza cuando se ensambla el complejo previo al inicio en la región promotora, después de lo cual los residuos de serina 5 y 7 del CTD son fosforilados por la CDK7/ciclina H. En la mayoría de los genes, la ARN polimerasa II deja de transcribir el ARNm una vez que se ha desplazado 20-40 nucleótidos a lo largo del ADN que hace las veces de molde. Esta pausa que realiza la ARN polimerasa II cerca del

promotor es mediada por factores negativos para la continuación de la transcripción, y se reconoce que es un mecanismo de control importante para regular la expresión de los genes que son inducidos rápidamente en respuesta a diversos estímulos (Cho et al., Cell Cycle 2010, 9, 1697). El P-TEFb cumple una función crucial en la resolución de la pausa que se induce cerca del promotor, ya que media en la transición hasta un estado de continuación de la producción, para lo cual se fosforila el residuo de serina 2 del CTD y se fosforilan y se inactivan los factores negativos para la continuación de la transcripción.

La actividad del propio P-TEFb es regulada por diversos mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb en las células toma la forma de un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (que se abrevia ARNnp 7SK), la proteína relacionada con La 7 (LARP7/PIP7S) y las proteínas que pueden ser inducidas por la hexametilen bis-acetamida 1 y 2 (HEXIM1/2, He et al., Mol. Cell 2008, 29, 588). La porción restante del P-TEFb toma la forma de un complejo activo que contiene una proteína que comprende un dominio con bromo Brd4 (Yang et al., Mol. Cell 2005, 19, 535). A través de una interacción con las histonas acetiladas, la Brd4 recluta el P-TEFb hacia las áreas de la cromatina en

las que ha de ocurrir la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con los reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional. El P-TEFb unido al complejo con el ARNnp 7SK constituye una reserva desde la cual puede liberarse el P-TEFb activo sobre la base de la demanda de la transcripción en las células y de la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006, 70, 646). Además, la actividad del P-TEFb es regulada por diversas modificaciones que ocurren después de la traducción, que pueden incluir la fosforilación, la desfosforilación, la ubiquitinación y la acteilación (puede hallarse una revisión en Cho et al., Cell Cycle 2010, 9, 1697).

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

Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo que es mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células (la

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

Diversos virus aprovechan la maquinaria de transcripción de la célula huésped para transcribir su propio genoma. Por ejemplo, la ARN polimerasa II del

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

T humanas del tipo 1 (HTLV-1), donde el activador de la transcripción Tax es el responsable del reclutamiento del P-TEFb (Zhou et al., J. Virol. 2006, 80, 4781).

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

En resumen, sobre la base de la abundante evidencia disponible, puede concluirse que la inhibición selectiva de la actividad de la quinasa CDK9 en el heterodímero del P-TEFb (que comprende una quinasa CDK9 y una de las siguientes ciclinas: la

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

Los inhibidores de las CDK en general y los inhibidores de la CDK9 en particular se describen en diversas publicaciones, algunas de las cuales se enumeran a continuación.

En WO 200812970 y en WO 200812971 se describen aminopirimidinas 2,4-disustituidas que pueden usarse

como inhibidores de las CDK en general. También se menciona que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de la CDK9 (WO 200812970) y como inhibidores de la CDK5 (WO 200812971), pero no se proveen valores específicos para la IC50 sobre la CDK9 (WO 200812970) o sobre la CDK5 (WO 200812971).

En WO 2008129080 se describen aminopirimidinas 4,6-disustituidas y se demuestra que estos compuestos presentan efectos de inhibición sobre la actividad de diversas proteina quinasas, tales como la CDK1, la CDK2, la CDK4, la CDK5, la CDK6 y la CDK9, con una preferencia por la inhibición de la CDK9 (ejemplo 80).

WO 2005026129 describe aminopirimidinas 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitorio sobre la actividad proteína quinasa de diferentes proteín quinasas, en particular CDK2, CDK4 y CDK9.

En WO 2009118567 se describen derivados de las pirimidinas y de las [1,3,5]triazinas como inhibidores de las proteina quinasas, particularmente de la CDK2, de la CDK7 y de la CDK9.

WO 2011116951 describe derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

WO 2012117048 describe derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

WO 2012117059 describe derivados de piridina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

WO 2012143399 describe 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas sustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

En EP1218360 B1, que corresponde a US2004116388A1, US7074789B2 y WO 2001025220A1 se describen derivados de triazinas que pueden usarse como inhibidores de quinasas, pero no se describen inhibidores potentes o selectivos de la CDK9.

En WO 2008079933 se describen derivados de aminopiridinas y de aminopirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la CDK1, de la CDK2, de la CDK3, de la CDK4, de la CDK5, de la CDK6, de la CDK7, de la CDK8 o de la CDK9.

En WO 2011012661 se describen derivados de aminopiridinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK.

WO 2011026917 describe carboxamidas derivadas de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

WO 2012066065 describe fenil-heteroraril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad por CDK9 respecto a otras isoformas de CDK, sin embargo la divulgación de los detos de inhibición de CDK está

confinada a CDK 9. No se describen sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo pirimidina. Dentro del grupo unido al C4 del núcleo pirimidina, los fenilos alcoxi pueden referirse como abarcados, pero no hay sugerencia de un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido al C5 del anillo pirimidina, y una anilina en el C2 de la pirimidina, exhibiendo un grupo sulfonil-metileno sustituido en posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos típicamente exhiben un grupo cicloalquilo sustituido como R^1 pero no fenilo.

WO 2012066070 describe compuestos de 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo de biarilo obligatoriamente consiste de dos anillos heteroaromáticos.

WO 2012101062 describe compuestos bi-heteroarilo sustituidos que exhiben un núcleo 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo obligatoriamente consiste de dos anillos heteroaromáticos.

WO 2012101063 describe carboxamidas derivadas de 4-(heteroaril)-piridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

WO 2012101064 describe compuestos biaril N-acil pirimidina como inhibidores de CDK9.

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

WO 2012101066 describe compuestos biaril pirimidina como inhibidores de CDK9. La sustitución R^1 del grupo amino unido al núcleo heteroaromático está confinada a grupos no aromáticos pero no cubre fenilos sustituidos. Adicionalmente, el núcleo biarilo obligatoriamente consiste de dos anillos heteroaromáticos.

En WO 2011077171 se describen derivados 4,6-disustituidos de las aminopirimidinas como inhibidores de la CDK9.

En WO 2014031937 se describen derivados 4,6-disustituidos de las aminopirimidina como inhibidores de la CDK9.

WO 2013037896 describe 5-fluoropirimidinas disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

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

En Wang et al. (Chemistry and Biology 2010, 17, 1111-1121) se describen 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de

las CDK de la transcripción, que presentan actividad anticancerosa en diversos modelos basados en animales.

En WO 2014060376 se describen derivados sustituidos de las 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il aminas que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2014060375 se describen derivados sustituidos de las 5-fluoro-N-(piridin-2-il)piridin-2-aminas que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2014060493 se describen derivados sustituidos de las N-(piridin-2-il)pirimidin-4-aminas que contienen un grupo sulfona como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2014076028 se describen derivados sustituidos de las 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il aminas que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2014076091 se describen derivados sustituidos de las 5-fluoro-N-(piridin-2-il)-piridin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2014076111 se describen derivados sustituidos de las N-(piridin-2-il)-pirimidin-4-aminas

que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2015001021 se describen derivados de las 5-fluoro-N-(piridin-2-il)-piridin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de la CDK9.

En WO 2004009562 se describen triazinas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de quinasas. Se proveen datos sobre determinados compuestos que inhiben la CDK1 y la CDK4, pero no se provee información acerca de la CDK9.

En WO 2004072063 se describen heteroaril pirroles sustituidos (pirimidinas y triazinas) que pueden usarse como inhibidores de proteina quinasas como la ERK2, la GSK3, la PKA o la CDK2.

En WO 2010009155 se describen derivados de triazinas y de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la histona desacetilasa y/o de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Se proveen datos sobre determinados compuestos que pueden inhibir la CDK2.

En WO 2003037346 (que corresponde a US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1 y US2003153570A1) se describen aril triazinas y sus usos, que abarcan la inhibición de la actividad de la beta aciltransferasa

de ácido lisofosfatídico (LPAAT-beta) y/o de la proliferación de determinadas células tumorales.

WO 2005037800 describe anilino-pirimidinas sustituidas con sulfoximina como inhibidores de VEGFR y quinasas CDK, en particular VEGFR2, CDK1 y CDK2, que no tienen anillo aromático unido directamente al anillo pirimidina y que tienen el grupo sulfoximina directamente unido al grupo anilina. No se describen datos de CDK9.

En WO 2008025556 se describen carbamil sulfoximidas que presentan un núcleo de pirimidina y que son útiles como inhibidores de quinasas. No se provee información acerca de la CDK9.

En WO 2002066481 se describen derivados de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la quinasas dependientes de ciclinas, pero no se menciona la CDK9 y no se provee información acerca de ella.

En WO 2008109943 se describen compuestos que son fenil aminopiri(mi)dinas y su uso como inhibidores de quinasa, particularmente como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En WO 2009032861 se describen pirimidinil aminas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de la

quinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En WO 2011046970 se describen compuestos que son amino-pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de TBKL y/o de IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

WO 2012142329 se refiere a compuestos amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK épsilon.

WO 2012139499 describe anilino-pirimidinas sustituidas con urea como inhibidores de diferentes proteín quinasas.

En WO 2014106762 se describen derivados de las 4-pirimidinilamino-bencenosulfonamidas como inhibidores de las quinasa similares a polo 1.

Se han descripto compuestos macrocíclicos como sustancias con actividad terapéutica, particularmente como inhibidores de una variedad de proteina quinasas, como es el caso de las quinasas que dependen de las ciclinas. Sin embargo, en los documentos que se detallan más adelante no describen compuestos específicos que puedan resultar útiles como inhibidores de la CDK9.

En WO 2007147574 se describen sulfonamido-macrociclos como inhibidores de Tie2 que presentan

selectividad sobre la CDK2 y sobre la quinasa Aurora C, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están acompañadas por un crecimiento desregulado de los vasos, entre otros propósitos.

En WO 2007147575 se describen otros sulfonamido-macrociclos como inhibidores de Tie2 que presentan selectividad sobre la CDK2 y sobre la Plk1, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están acompañadas por un crecimiento desregulado de los vasos, entre otros propósitos.

En WO 2006066957/EP 1674470 se describen otros sulfonamido-macrociclos como inhibidores de Tie2 que presentan una citotoxicidad baja, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están acompañadas por un crecimiento desregulado de los vasos, entre otros propósitos.

En WO 2006066956/EP 1674469 se describen otros sulfonamido-macrociclos como inhibidores de Tie2 que presentan una citotoxicidad baja, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están acompañadas por un crecimiento desregulado de los vasos, entre otros propósitos.

En WO 2004026881/DE 10239042 se describen derivados macrocíclicos de pirimidinas como inhibidores

de las quinasas que dependen de las ciclinas, particularmente de la CDK1 y de la CDK2, y también como inhibidores del VEGF-R, que pueden resultar útiles en el tratamiento del cáncer, entre otros propósitos. Los compuestos de la presente invención difieren de los que se describen en WO 2004026881 porque comprenden una porción biaromática obligatoria en el sistema del anillo macrocíclico. Por otra parte, ninguno de los compuestos que se describen a modo de ejemplo en WO 2004026881 comprende un grupo $-CH_2-A-R^1$, donde A y R^1 son como se los define para los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, unido a una de las dos porciones aromáticas del sistema del anillo macrocíclico.

En WO 2007079982/EP 1803723 se describen bencenoaciclononafanos macrocíclicos como inhibidores de una variedad de proteina quinasas, como es el caso de las quinasas Aurora A o C, la CDK1, la CDK2 o c-Kit, que pueden resultar útiles en el tratamiento del cáncer, entre otros propósitos. Los compuestos de la presente invención difieren de los que se describen en WO 2007079982 porque comprenden una porción biaromática obligatoria en el sistema del anillo macrocíclico. Por otro lado, los compuestos de la presente invención no comprenden un grupo $-S(=O)(N=R^2)R^1$ unido de manera

directa a la porción de fenileno del sistema del anillo macrocíclico, según se describe en WO 2007079982.

En WO 2006106895/EP 1710246 se describen compuestos macrocíclicos del tipo de las sulfoximinas como inhibidores de Tie2 que presentan una citotoxicidad baja, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están acompañadas por un crecimiento desregulado de los vasos, entre otros propósitos.

En WO 2012009309 se describen compuestos macrocíclicos fusionados a anillos de benceno y de piridina que son útiles para disminuir la producción de péptidos amiloides beta.

En WO 2009132202 se describen compuestos macrocíclicos como inhibidores de JAK 1, 2 y 3, TYK2 y ALK, que pueden resultar útiles en el tratamiento de aquellas enfermedades que están asociadas a ALK o a JAK, que abarcan las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes y el cáncer.

En ChemMedChem, 2007, 2 (1), 63-77, se describen aminopirimidinas macrocíclicas como agentes para inhibir una variedad de blancos del tipo de las CDK y el VEGF-R con una actividad antiproliferativa potente. Los compuestos de la presente invención difieren de los que se describen en la publicación que se ha citado

porque comprenden una porción biaromática obligatoria en el sistema del anillo macrocíclico. Por otra parte, ninguno de los compuestos que se describen en ChemMedChem, 2007, 2 (1), 63-77, comprende un grupo $-CH_2-A-R^1$, donde A y R^1 son como se los define para los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, unido a una de las dos porciones aromáticas del sistema del anillo macrocíclico.

A pesar de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, subsiste la necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 que resulten útiles en el tratamiento de enfermedades como las enfermedades hiperproliferativas, las enfermedades virales y/o las enfermedades en el corazón, que presenten una o más ventajas con relación a los compuestos que se conocen a partir de los antecedentes técnicos, tales como

- una actividad y/o una eficacia superiores, que por ejemplo, posibiliten una disminución en las dosis,
- un perfil de selectividad por las quinasas que resulte beneficioso en función de la necesidad terapéutica del caso,
- un perfil de efectos secundarios mejorado, que por ejemplo, podrá manifestarse como una menor cantidad de efectos secundarios no deseados, una disminución en la

intensidad de los efectos secundarios o una (cito)toxicidad reducida,

- propiedades fisicoquímicas superiores, tales como la solubilidad en el agua, en los fluidos corporales o en las formulaciones acuosas, por ejemplo, en el contexto de una administración por vía intravenosa,
- propiedades farmacocinéticas superiores, por ejemplo, para posibilitar una disminución en las dosis o una simplificación de los regímenes de dosificación,
- una acción con una duración mayor, por ejemplo, como resultado de una mejora a nivel de la farmacocinética y/o de un incremento en la duración de la residencia en el blanco, o
- una simplificación de la elaboración del principio activo, por ejemplo, como resultado de rutas de síntesis más cortas o de una simplificación en la purificación.

Un objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presentaran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas de células tumorales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

Otro objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presentaran una potencia superior en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podría manifestarse como una IC_{50} con relación a la CDK9 o a la ciclina T1 con un valor menor), en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

Otro objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presentaran una potencia superior en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 en presencia de una concentración elevada de ATP, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

Otro objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que se caracterizaran por una residencia en el blanco con una duración mayor, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

Otro objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que presentaran un perfil farmacocinético mejorado, por ejemplo, una estabilidad metabólica superior y/o una vida media terminal más prolongada, después de una administración in vivo.

Otro objetivo particular de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que se caracterizaran por una acción con una duración mayor, por ejemplo, como resultado de una mejora a nivel de la farmacocinética y/o de un incremento en la duración de la residencia en el blanco.

Otro objetivo de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que se caracterizaran por una permeabilidad superior ante CaCo-2 y/o por una proporción del flujo de salida de CaCo-2 mejorada, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

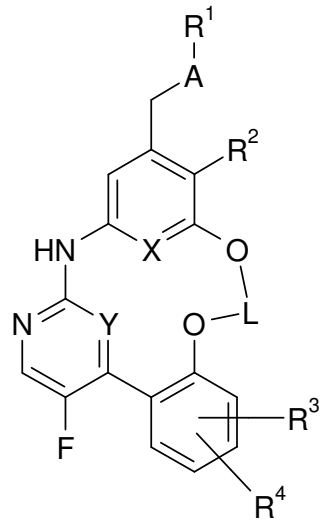
Otro objetivo de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que se caracterizaran por una solubilidad acuosa mejorada, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos.

Otro objetivo de la invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos, presentaran una selectividad superior por la CDK9 o por la ciclina T1 sobre la CDK2 o sobre la ciclina E.

Otro objetivo particular de la presente invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9, que en

comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos, presentaran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas de células tumorales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, una potencia superior en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podría manifestarse como una IC_{50} con relación a la CDK9 o a la ciclina T1 con un valor menor), una potencia superior en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 en presencia de una concentración elevada de ATP, un perfil farmacocinético mejorado, por ejemplo, una estabilidad metabólica superior y/o una vida media terminal más prolongada, después de una administración in vivo, y/o una residencia en el blanco con una duración mayor.

Otro objetivo de la presente invención fue proveer inhibidores de la quinasa CDK9, que, en comparación con los compuestos conocidos a partir de los antecedentes técnicos, se caracterizaran por una permeabilidad superior ante CaCo-2, por una proporción del flujo de salida de CaCo-2 mejorada, por una solubilidad acuosa mejorada y/o por una selectividad superior por la CDK9 o por la ciclina T1 sobre la CDK2 o sobre la ciclina E. La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (**I**)



(I) ,

donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, –S(=O)$_2$–, –S(=O)(=NR^5)–;

L representa un grupo C_2–C_6–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, –(CH$_2$)NR^{6}R^7, y/o

(ii) uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,

o donde

un átomo de carbono de dicho grupo C_2–C_6–alquileno forma un anillo de tres o cuatro miembros junto con un grupo bivalente al cual está unido, donde dicho grupo bivalente se selecciona entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, C_3–C_6–alquenilo, C_3–C_6–alquinilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, fenil–C_1–C_3–alquilo y heteroaril–C_1–C_3–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, C_1–C_3–fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno,

dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*-metil-*N*-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, halo-C_1-C_3-alquilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*-metil-*N*-acetilamino, aminas cíclicas, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi,

o los enantiómeros, diasterómeros, 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 las fórmulas que se describen más adelante que están comprendidos por la fórmula (I) y las sales, solvatos y

solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y que se mencionan más adelante como formas de realización ejemplificativas y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se mencionan más adelante no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterion, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, tanto una sal de adición

orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológicamente aceptable particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica fisiológicamente aceptable usada comúnmente en farmacia.

Las sales preferidas en la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también se incluyen las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para la aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término “sal fisiológicamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida orgánica o inorgánica relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1–19.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, como por ejemplo

ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, a modo de ejemplos preferidos, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o

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

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

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

La invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y iodo, como por ejemplo ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Ancho, ^{123}I,

^{124}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos como por ejemplo ^{3}H o ^{14}C, son útiles en estudios de distribución tisular de drogas y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritiados y de carbono 14, por ejemplo, ^{14}C, por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como por ejemplo deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su gran estabilidad metabólica, por ejemplo, alta vida media in vivo o requisitos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la materia como por ejemplo por medio de los métodos ilustrativos o por medio de preparaciones descritas en los ejemplos más adelante, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Además, la presente invención también comprende prodrogas de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "prodrogas" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos en sí

mismos, pero se convierten (por ejemplo por metabolismo o hidrólisis) a compuestos de acuerdo con la invención durante su estancia en el organismo.

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

En consecuencia, la presente invención incluye todas las sales posibles, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, prodrogas (por ejemplo: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisoméricas de los compuestos de la presente invención como sales simples, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, prodroga (por ejemplo: ésteres) de los mismos, o formas diastereoisoméricas, o como mezcla de más de una sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato, prodroga (por ejemplo: ésteres) del mismo, o forma diastereoisomérica en cualquier relación.

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

El término "átomo de halógeno", "halógeno" o "halo" representa átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, particularmente átomos de bromo, cloro o flúor,

preferentemente átomos de cloro o flúor, más preferentemente átomos de flúor.

El término "alquilo" representa un grupo alquilo lineal o ramificado con la cantidad de átomos de carbono indicada específicamente, por ejemplo en C_1-C_{10}, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Si la cantidad de átomos de carbono no se indicara específicamente, el término "alquilo" representa un grupo alquilo lineal o ramificado que, como regla general, tiene entre 1 y 9, particularmente entre 1 y 6, preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("C_1-C_6-alquilo"), por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, tert-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 ("C_1-C_3-alquilo"), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término "alquileno C_2-C_6" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo hidrocarbonado lineal, bivalente y saturado que comprende entre 2 y 6 átomos de carbono, y que en particular comprende 2, 3 ó 4 átomos de carbono, en cuyo caso se lo conoce como un "alquileno C_2-C_4", tal como el etileno, el n-propileno, el n-butileno, el n-pentileno o el n-hexileno, de los cuales se prefieren el n-propileno y el n-butileno.

El término "alquenilo C_2-C_6" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene un enlace doble y que comprende 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. En particular, un grupo alquenilo de este tipo es un grupo alquenilo C_2-C_3, alquenilo C_3-C_6 o alquenilo C_3-C_4. A modo de ejemplo, un grupo alquenilo de este tipo puede tomar la forma de un grupo vinilo,

alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo o isopropenilo.

El término "alquinilo C_2-C_6" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene un enlace triple y que comprende 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. En particular, un grupo alquinilo de este tipo es un grupo alquinilo C_2-C_3, alquinilo C_3-C_6 o alquinilo C_3-C_4. A modo de ejemplo, un grupo alquinilo como los que se han descripto puede tomar la forma de un grupo etinilo, prop-1-inilo o prop-2-inilo.

El término "cicloalquilo C_3-C_7" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un anillo hidrocarbonado monocíclico y monovalente, saturado o parcialmente insaturado, que comprende 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos de carbono. A modo de ejemplo, un grupo cicloalquilo C_3-C_7 de este tipo puede tomar la forma de un anillo hidrocarbonado monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los anillos de cicloalquilo como los que se han descripto no son aromáticos, pero opcionalmente pueden comprender uno o más enlaces dobles, en cuyo caso se los conoce como grupos cicloalquenilo, tales como los grupos ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, donde

el enlace entre el anillo y el resto de la molécula puede estar basado en cualquiera de los átomos de carbono que se encuentran en el anillo, independientemente de que se encuentren saturados o no. En particular, un grupo cicloalquilo como los que se han descripto es un grupo cicloalquilo C_4-C_6, cicloalquilo C_5-C_6 o ciclohexilo.

El término "cicloalquilo C_3-C_5" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un anillo hidrocarbonado monocíclico, monovalente y saturado que comprende 3, 4 ó 5 átomos de carbono. En particular, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 de este tipo es un anillo hidrocarbonado monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferiblemente, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 como los que se han descripto toma la forma de un grupo ciclopropilo.

El término "cicloalquilo C_3-C_4" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un anillo hidrocarbonado monocíclico, monovalente y saturado que comprende 3 ó 4 átomos de carbono. En particular, un grupo cicloalquilo C_3-C_4 de este tipo es un anillo hidrocarbonado monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo o ciclobutilo.

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

El término "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros" significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un C_3–C_9–heterociclilo debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 10 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 11 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 12 miembros.

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

Particularmente un C_3-C_7-heterociclilo debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 8 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 9 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 10 miembros.

Particularmente un C_3-C_6-heterociclilo debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 7 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 8 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 9 miembros.

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

preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado.

El término "C_1-C_6-alcoxi-" significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente de fórmula -O-alquilo, en donde el término "alquilo" es como se ha definido, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, "C_1-C_6-alcoxi-" es un grupo "C_1-C_4-alcoxi-", "C_1-C_3-alcoxi-", metoxi, etoxi, o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Más preferible es un grupo "C_1-C_2-alkoxi-", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

El término "C_1-C_3-fluoroalcoxi-" significa preferentemente un grupo C_1-C_3-alcoxi- lineal o ramificado saturado monovalente, como se ha definido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por uno o más un átomos de flúor. Dicho grupo C_1-C_3-fluoroalcoxi- es, por ejemplo un grupo 1,1-difluorometoxi-, 1,1,1-trifluorometoxi-, 2-fluoroetoxi-, 3-fluoropropoxi-, 2,2,2-trifluoroetoxi-, o 3,3,3-trifluoropropoxi-, particularmente un grupo "C_1-C_2-fluoroalcoxi-".

El término "alquilamino–" significa preferentemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido. (C_1–C_3)–alquilamino– por ejemplo significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, (C_1–C_6)–alquilamino– con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilamino–" comprende por ejemplo metilamino, etilamino, n–propilamino, isopropilamino, tert–butilamino, n–pentilamino– o n–hexilamino–.

El término "dialquilamino–" significa preferentemente un grupo alquilamino con dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido, que son independientes entre sí. (C_1–C_3)–dialquilamino– por ejemplo representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo donde cada uno tiene entre 1 y 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" significa preferentemente un grupo amina cíclico. Preferentemente, una amina cíclica se refiere a un

grupo monocíclico con 4 a 10, preferentemente 4 a 7 átomos de anillo de los cuales al menos uno es nitrógeno. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

El término "halo-alquilo C_1-C_3", que es sinónimo de "haloalquilo C_1-C_3", preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo hidrocarbonado saturado y monovalente, lineal o ramificado, donde el término "alquilo C_1-C_3" es como se lo definió con anterioridad y donde uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por átomos halógenos idénticos o diferentes, lo que implica que las sustituciones por átomos halógenos se llevan a cabo de manera independiente. Preferiblemente, un grupo halo-alquilo C_1-C_3 es un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 o un grupo fluoro-alquilo C_1-C_2, tal como los grupos $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ o $-CH_2CF_3$, y más preferiblemente es un grupo $-CF_3$.

El término "hidroxi-alquilo C_1-C_3" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo hidrocarbonado saturado y monovalente, lineal o ramificado, donde el término "alquilo C_1-C_3" es como se

lo definió con anterioridad y donde uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por grupos hidroxilo, donde preferiblemente no se ha sustituido más de un átomo de hidrógeno en cada átomo de carbono por un grupo hidroxilo. En particular, un grupo hidroxi-alquilo C_1-C_3 es, por ejemplo, un grupo $-CH_2OH$, CH_2-CH_2OH, $-C(H)OH-CH_2OH$ o $-CH_2-CH_2-CH_2OH$.

El término "fenil-alquilo C_1-C_3" preferiblemente ha de ser interpretado como una referencia a un grupo fenilo en el cual se ha sustituido uno de los átomos de hidrógeno por un grupo alquilo C_1-C_3, que es como se lo ha definido con anterioridad, cuyo propósito es unir el grupo fenil-alquilo C_1-C_3 al resto de la molécula. En particular, un grupo "fenil-alquilo C_1-C_3" es un grupo fenil-alquilo C_1-C_2, y preferiblemente es un grupo bencilo.

El término "heteroarilo" significa preferentemente un sistema de anillos monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 14 miembros"), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos en el anillo (un "heteroarilo de 10 miembros"), y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los

demás, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocílico, bicílico, o tricílico, y además en cada caso puede ser benzo-condensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizinilo, purinilo, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, o oxepinilo, etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

El término “heteroarilo de 5 miembros” significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente con 5 átomos en el anillo y que contiene al

menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, donde dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

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

El término "heteroaril-C_1-C_3-alquil-" significa preferentemente un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo C_1-C_3-alquilo, como se ha definido, que une el grupo heteroaril-C_1-C_3-alquilo al resto de la molécula. Particularmente, "heteroaril-C_1-C_3-alquil-" es un grupo heteroaril-C_1-C_2-alquilo, piridinil-C_1-C_3-alquilo, piridinilmetilo,

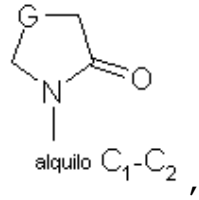
piridiniletilo, piridinilpropilo, pirimidinil-C_1-C_3-alquilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo, preferentemente un grupo piridinilmetilo o piridiniletilo o pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo.

Como se usa en la presente, el término "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reaación química como especies estables llevando consigo los electrones del enlace. Preferentemente , un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o iodo, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, nonafluorobutanosulfoniloxi, (4-bromo-benceno)sulfoniloxi, (4-nitro-benceno)sulfoniloxi, (2-nitro-benceno)-sulfoniloxi, (4-isopropil-benceno)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfoniloxi, (4-tertbutil-benceno)sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, y (4-metoxi-benceno)sulfoniloxi.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "alquilbenceno C_1-C_3" hace referencia a un hidrocarburo parcialmente aromático que consiste en un anillo de benceno que está sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_3, que son como se los definió con

anterioridad. En particular, un grupo "alquilbenceno C_1-C_3" es un grupo como el tolueno, el etilbenceno, el cumeno, el n-propilbenceno, el orto-xileno, el meta-xileno o el para-xileno. Un grupo "alquilbenceno C_1-C_3" preferido es el tolueno.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "solvente basado en una carboxamida" hace referencia a una carboxamida alifática inferior que responde a la fórmula alquilo C_1-C_2-C(=O)-N(alquilo C_1-C_2)$_2$ o a una carboxamida inferior alifática y cíclica que responde a la fórmula



donde G representa $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-$. En particular, un "solvente basado en una carboxamida" es la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida o la N-metilpirrolidin-2-ona. Preferiblemente, un "solvente basado en una carboxamida" es la N-metil-pirrolidin-2-ona.

El término "C_1-C_{10}", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_{10}-alquilo" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 10, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o

10 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_{10}" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_{10}, C_1-C_9, C_1-C_8 , C_1-C_7 , C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_{10}, C_2-C_9, C_2-C_8, C_2-C_7, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_{10}, C_3-C_9, C_3-C_8, C_3-C_7, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_{10}, C_4-C_9, C_4-C_8, C_4-C_7, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_{10}, C_5-C_9, C_5-C_8, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_{10}, C_6-C_9, C_6-C_8, C_6-C_7, C_7-C_{10}, C_7-C_9, C_7-C_8, C_8-C_{10}, C_8-C_9, C_9-C_{10}.

De manera similar, el término "C_1-C_6", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_6-alquilo", "C_1-C_6-alcoxi" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1-C_6" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_6 C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5, C_5-C_6.

Del mismo modo, tal como se lo emplea en la presente, el término "C_1-C_4", por ejemplo, en el contexto de la definición de un "alquilo C_1-C_4" o de un "alcoxilo C_1-C_4", ha de ser interpretado como una referencia a un grupo alquilo o alcoxilo que comprende

una cantidad finita de átomos de carbono que varía entre 1 y 4, es decir, 1, 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Más aun, ha de comprenderse que el término "C_1-C_4" puede ser una referencia a cualquiera de los rangos intermedios, por ejemplo, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_4, C_2-C_3 o C_3-C_4.

De manera similar, el término "C_1–C_3", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1–C_3–alquilo", "C_1–C_3–alcoxi" o "C_1–C_3–fluoroalcoxi" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 3, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_1–C_3" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1–C_3, C_1–C_2, C_2–C_3.

Además, como se usa en la presente, el término "C_3–C_6", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3–C_6–cicloalquilo", debe entenderse como que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se debe entender además que dicho término "C_3–C_6" se debe interpretar como cualquier subrango comprendido dentro del mismo, por ejemplo C_3–C_6 , C_3–C_5 , C_3–C_4 , C_4–C_6 , C_4–C_5 , C_5–C_6.

Además, el término "C_3-C_7", como se lo utiliza en este documento, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_3-C_7-cicloalquilo", significa preferentemente un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 7, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C_3-C_7" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_7 , C_3-C_6 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_7 , C_4-C_6 , C_4-C_5, C_5-C_7, C_5-C_6, C_6-C_7.

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

Como se lo utiliza en la presente, el término "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, aun más particularmente una o dos veces.

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

En otra forma de realización, la presente invención

hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**), donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –S(=O)(=NR^5)–;

L representa un grupo C_2–C_6–alquileno,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, –$(CH_2)NR^6R^7$,
y opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,
con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,
o donde
un átomo de carbono de dicho grupo C_2–C_6–alquileno forma un anillo de tres o cuatro miembros junto con un grupo bivalente al cual está unido, donde dicho grupo bivalente se selecciona entre –CH_2CH_2–, –$CH_2CH_2CH_2$–, –CH_2OCH_2–;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, C_3–C_6–alquenilo, C_3–C_6–alquinilo, C_3–C_7–

cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, fenil–C_1–C_3–alquilo y heteroaril–C_1–C_3–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, C_1–C_3–fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo

está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi,

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

En otra forma de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**), donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, $-(CH_2)NR^6R^7$, y/o

(ii) uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2-alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo, fenilo y fenil-C_1-C_3-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1-C_3-alquilo, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi,

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

En otra forma de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**), donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, $-(CH_2)NR^6R^7$,

y opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y fenil–C_1–C_3–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_3–alquilo, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, C_1–C_2–fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi;

R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de

bromo, ciano C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo, fenilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi,

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

En una forma de realización preferida, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (**I**), donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre C_3–C_4–cicloalquilo e hidroximetilo, y/o

(ii) uno o dos sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre C_1–C_2–alquilo,

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo o C_3–C_5–cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, –$S(=O)_2$–, –S(=O)(=NR^5)–;

L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C_3–C_4–cicloalquilo e hidroximetilo,
y opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre C_1–C_2–alquilo,

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, –NH_2;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro,

ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo o C_3–C_5–cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2–C_4–alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o

diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1-C_2-alcoxi, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_4-alquilo y C_3-C_5-cicloalquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, fluoro-C_1-C_3-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, $-NH_2$,

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

En una forma de realización particularmente preferida, la presente invención hace referencia a compuestos de

fórmula general (**I**), donde

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2-C_4-alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_4-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1-C_2-alcoxi, $-NH_2$, $-C(=O)OH$;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_4-alquilo y C_3-C_5-cicloalquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, fluoro-C_1-C_3-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, $-NH_2$,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_3-C_4-alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_2–alquilo;

R^8 representa un grupo C_1–C_2–alquilo,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, –C(=O)OH;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_2-alquilo;

R^8 representa un grupo C_1-C_2-alquilo,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2-C_4-alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo C_1-C_4-alquilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_4-alquilo y C_3-C_5-cicloalquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica;

R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, fluoro-C_1-C_3-alquilo, C_3-C_5-cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2-$;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, metilo,

R^6 representa un grupo etilo;

R^7 representa un átomo de hidrógeno;

R^8 representa un grupo C_1-C_2-alquilo,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)(=NR^5)-$;

L representa un grupo C_2-C_4-alquileno,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, un átomo de flúor, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$;

R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi;

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre

el grupo que consiste en hidroxi, C_1-C_2-alcoxi, -NH_2, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en -S-, -S(=O)-, -S(=O)(=NR^5)-;

L representa un grupo C_2-C_4-alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo C_1-C_4-alquilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, -C(=O)NR^6R^7;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1-C_2-alquilo,

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

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

A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en -S-, -S(=O)-, -S(=O)(=NR^5)-;

L representa un grupo C_3-C_4-alquileno;

X, Y representan CH o N con la condición de que uno de X e Y representa CH y uno de X e Y representa N;

R^1 representa un grupo metilo;

R^2 representa un átomo de hidrógeno;

R^3 representa un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno;

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

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^5)-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente -$S(=O)_2$-.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –S–, –S(=O)–, –S(=O)(=NR^5)–.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente –S–.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente –S(=O)–.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente –S(=O)(=NR^5)–.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde A representa un grupo bivalente seleccionado entre el grupo que consiste en –$S(=O)_2$–, –S(=O)(=NR^5)–.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2–C_6–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, –$(CH_2)NR^6R^7$,

y opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,

o donde un átomo de carbono de dicho grupo C_2–C_6–alquileno forma un anillo de tres o cuatro miembros junto con un grupo bivalente al cual está unido, donde dicho grupo bivalente se selecciona entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2–C_6–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_2–C_3–alquenilo, C_2–C_3–alquinilo, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, $-(CH_2)NR^6R^7$, y/o

(ii) uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi,

o donde

un átomo de carbono de dicho grupo C_2–C_6–alquileno forma un anillo de tres o cuatro miembros junto con un grupo

bivalente al cual está unido, donde dicho grupo bivalente se selecciona entre $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, $-(CH_2)NR^6R^7$,

y opcionalmente con uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2–alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2–C_4–alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_3–C_4–cicloalquilo, hidroxi–C_1–C_3–alquilo, $-(CH_2)NR^6R^7$, y/o

(ii) uno o dos o tres sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre halógeno y C_1–C_3–alquilo,

con la condición de que un grupo C_2-alquileno no está sustituido con un grupo hidroxi.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2-C_4-alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre C_3-C_4-cicloalquilo e hidroximetilo,

y opcionalmente con uno o dos sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre C_1-C_2-alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2-C_4-alquileno,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

(i) un sustituyente seleccionado entre C_3-C_4-cicloalquilo e hidroximetilo, y/o

(ii) uno o dos sustituyentes adicionales, idénticos o diferentes, seleccionados entre C_1-C_2-alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2-C_4-alquileno, donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_2-C_4-alquileno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo C_3-C_4-alquileno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2-$.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde L representa un grupo $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1-C_6-alquilo, C_3-C_6-alquenilo, C_3-C_6-alquinilo, C_3-C_7-cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo, fenil-C_1-C_3-alquilo y heteroaril-C_1-C_3-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi,

ciano, halógeno, C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_6–alcoxi, C_1–C_3–fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$;

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y fenil–C_1–C_3–alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_3–alquilo, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, C_1–C_2–fluoroalcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, $-OP(=O)(OH)_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1

representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4-alquilo, C_3–C_5-cicloalquilo y fenilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, halógeno, C_1–C_2-alquilo, C_1–C_2-alcoxi, $-NH_2$, $-C(=O)OH$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_4-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, un átomo de flúor, C_1–C_2-alcoxi, $-NH_2$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_4-alquilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, ciano, un átomo de flúor, C_1–C_2-alcoxi, $-NH_2$, $-C(=O)OH$.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1–C_4-alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1-C_3-alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1-C_2-alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo etilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1-C_4-alquilo, y R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo C_1-C_4-alquilo, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo, y R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona

con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula

(**I**), en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 representa un átomo de flúor, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 representa un átomo de flúor, y R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, halo-C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-fluoroalcoxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización la invención se relaciona

con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, ciano C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de flúor, y en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^4 representa un átomo de flúor.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi;

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-C(=O)NR^6R^7$, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino,

dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro-C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-fluoroalcoxi.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

donde dicho grupo C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1-C_4-alquilo,

donde dicho grupo C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, ciano, C_1-C_3-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de

hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, C_1–C_4–alquilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$, metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se

relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre $-C(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo $-C(=O)OR^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo $-C(=O)R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo $-S(=O)_2R^8$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo C_1–C_4–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5

representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(=O)NR^6R^7$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, $-C(=O)NR^6R^7$.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo ciano.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un grupo $-C(=O)NR^6R^7$.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^3 representa un átomo de flúor, R^4 representa un átomo de hidrógeno, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula

(**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo, R^3 representa un átomo de flúor, R^4 representa un átomo de hidrógeno, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo, R^2 representa un átomo de hidrógeno, R^3 representa un átomo de flúor, R^4 representa un átomo de hidrógeno, y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^1 representa un grupo metilo y R^5 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino,

acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes,

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, –NH_2, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_3 alquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo y fenilo,

donde dicho grupo C_1–C_6–alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, dialquilamino, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_3 alquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_6–alquilo y fenilo,

donde dicho grupo C_1-C_6-alquilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1-C_3-alquilo, C_1-C_3-alcoxi, dialquilamino, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_3 alquilo.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1-C_4-alquilo y C_3-C_5-cicloalquilo,

donde dicho grupo C_1-C_4-alquilo o C_3-C_5-cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1-C_2-alquilo, C_1-C_2-alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6

representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo,
donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo o C_3–C_5–cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas,
y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_3 alquilo, o
R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica.
En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo,
donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo o C_3–C_5–cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas,
y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_3 alquilo.
En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un

grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_4–alquilo,

donde dicho grupo C_1–C_4–alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxi, C_1–C_2–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas,

y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo C_1–C_3 alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo, o

R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman una amina cíclica

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y

R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_5–cicloalquilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 y R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_2–alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_2–alquilo, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno y C_1–C_2–alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo C_1–C_2–alquilo, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida

la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo C_1–C_2–alquilo.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo etilo, y en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^6 representa un grupo etilo.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, halo–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_7–cicloalquilo, heterociclilo, fenilo, bencilo y heteroarilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, $-NH_2$, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, *N*–metil–*N*–acetilamino, aminas cíclicas, halo–C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–fluoroalcoxi.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo, fenilo y bencilo,

donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con

uno, dos o tres sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_3–alquilo, C_1–C_3–alcoxi, –NH_2, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, fluoro–C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–fluoroalcoxi.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_6–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo, C_3–C_5–cicloalquilo y fenilo,
donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, C_1–C_2–alquilo, C_1–C_2–alcoxi, –NH_2.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo seleccionado entre C_1–C_4–alquilo, fluoro–C_1–C_3–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo C_1–C_4–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo C_1–C_2–alquilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo metilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo etilo.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo fluoro-C_1-C_3-alquilo.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (**I**), en donde R^8 representa un grupo trifluorometilo.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de compuestos de fórmula (**I**), *supra*.

Aun más particularmente, la presente invención incluye compuestos de fórmula (**I**) que se describen en la sección de Ejemplos de este documento, *infra*.

Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de las formas de realización preferidas mencionadas precedentemente.

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

- (rac)- 16,20-Difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino;

- 15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;
- 15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;
- (rac)-15,19-Difluoro-8-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;
- (rac)-15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;
- 15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; enantiómero 1;
- 15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; enantiómero 2;
- 15,19-difluoro-8-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;

- 14,18-Difluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohéptadecino;
- (rac)-14,18-difluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohéptadecino;
- (rac)-14,18-difluoro-7-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohéptadecino;
- 16,20-Difluoro-9-[(metilsulfanil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino;
- (rac)-16,20-Difluoro-9-[(metilsulfinil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino;
- (rac)-16,20-difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino;
- (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazacicloctadecino;

- (rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- (rac)-1-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-etilurea;
- (rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida;
- (rac)-8-[(N,S-dimetilsulfonimidoil)metil]-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino;
- (rac)- [{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo;
- (rac)-2-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-

il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de cloroetilo;

- (rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida;
- (rac)-2-amino-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]etansulfonamida;
- trifluoroacetato de (rac)-2-{[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]sulfamoil}etanaminio;
- (rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-aminoetilo;
- 2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-

benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)etanamina;

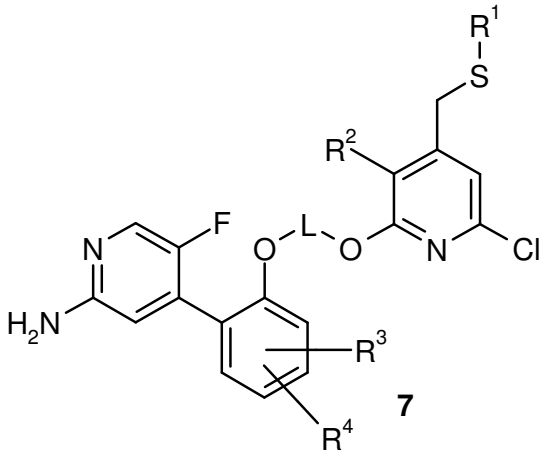
- ácido ({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)acético;

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

Las definiciones de grupos y radicales precedentes que se detallaron en términos generales o en rangos preferidos también se aplican a los productos finales de la fórmula (**I**) y, de manera análoga, a los materiales de partida o intermediarios requeridos en cada caso para la preparación.

La presente invención además se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (**8**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y L son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención,

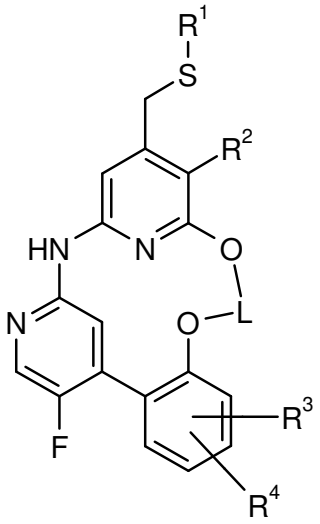
en donde se hacen reaccionar compuestos de fórmula (**7**)



7

,

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y L son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención, en una reacción de acoplamiento cruzado C–N catalizada por paladio, usando aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo como catalizador y ligando, en presencia de un carbonato alcalino o un fosfato alcalino como base, en una mezcla de un C_1–C_3alquilbenceno y un solvente basado en carboxamida,

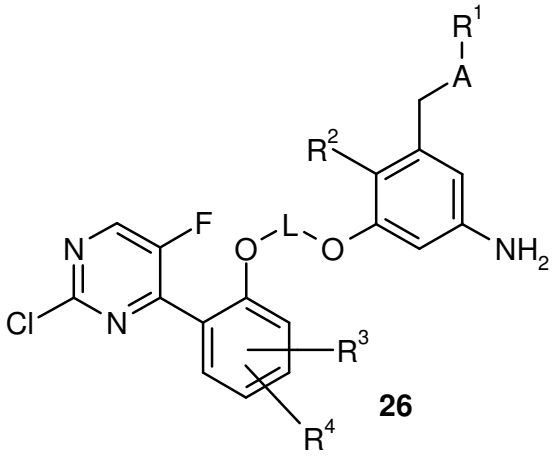


8

para dar compuestos de la fórmula (**8**),

y en donde los compuestos resultantes opcionalmente se convierten, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

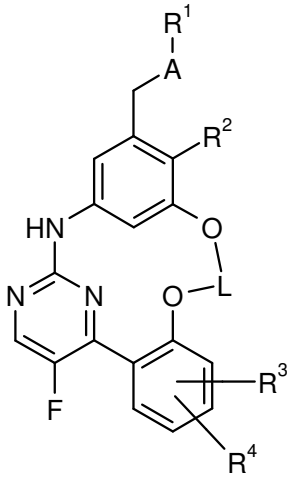
La presente invención además se relaciona con un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (**Ia**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, A y L son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención, en donde se hacen reaccionar compuestos de fórmula (**26**)



26

,

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, A y L son como se definen para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención, en una reacción de acoplamiento cruzado C–N catalizada por paladio, usando aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo como catalizador y ligando, en presencia de un carbonato alcalino o un fosfato alcalino como base, en una mezcla de un C_1–C_3-alquilbenceno y un solvente basado en carboxamida,

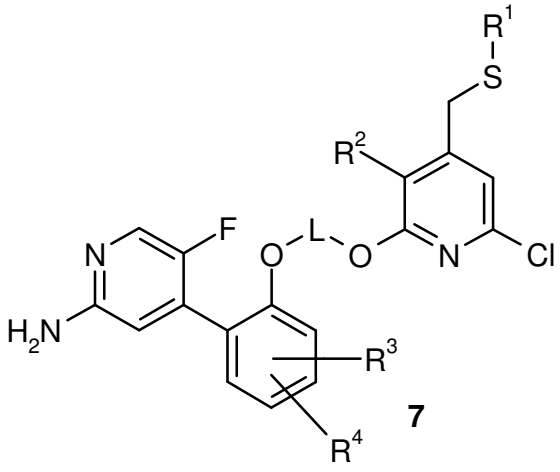


(Ia)

para dar compuestos de la fórmula (**Ia**),

y en donde los compuestos resultantes opcionalmente se convierten, de ser apropiado, con los (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes a los solventes, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

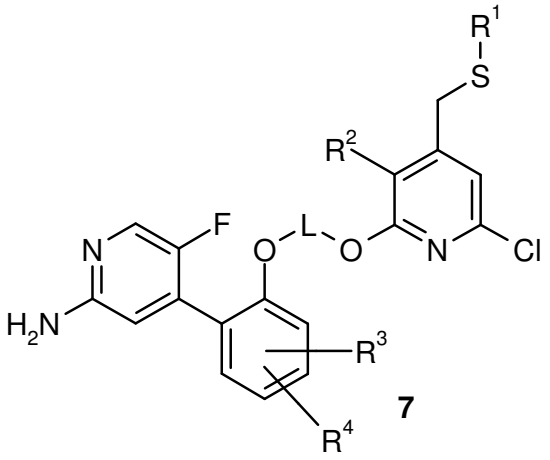
La invención además se relaciona con compuestos de la fórmula (**7**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y L son como se define para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención,



7

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

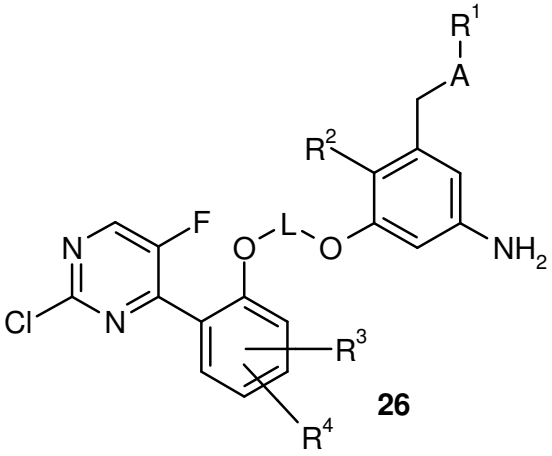
La invención además se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (**7**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y L son como se define para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención,



7

para la preparación de compuestos de la fórmula (**I**).

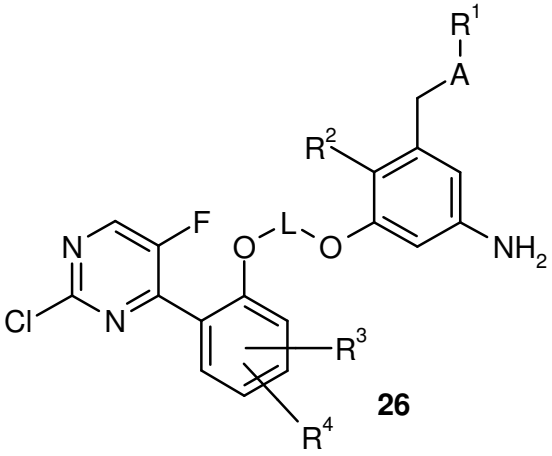
La invención además se relaciona con compuestos de la fórmula (**26**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, A y L son como se define para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención,



26

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

La invención además se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula (**26**), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, A y L son como se define para el compuesto de fórmula (**I**) de acuerdo con la invención,



26

para la preparación de compuestos de la fórmula (**I**).

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

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

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

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a través de su acción como inhibidores de la CDK9. Por ende, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos son útiles como inhibidores de la CDK9.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una potencia particularmente elevada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual puede demostrarse a través del valor reducido de su IC50 sobre el complejo de la CDK9 y la ciclina T1, que puede determinarse con un ensayo apropiado).

En el contexto de la presente invención, el valor de la IC50 con relación a la CDK9 puede determinarse

con los métodos que se describen en la sección correspondiente. Preferiblemente, este valor se determina de acuerdo con el método 1a (que es un ensayo para determinar la actividad de una quinasa sobre la CDK9/ciclina T1), que se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

En comparación con los inhibidores de la CDK9 que se han descripto en los antecedentes técnicos, los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula general (I), presentan una potencia sorprendentemente alta en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 en presencia de una concentración elevada de ATP, lo cual puede manifestarse como una IC_{50} con relación a la CDK9 o a la ciclina T1 con un valor menor en un análisis con quinasas en presencia de una concentración elevada de ATP. Por lo tanto, es menos probable que los compuestos de este tipo compitan por el sitio al que puede unirse el ATP en las quinasas del tipo de la CDK9 o la ciclina T1 en presencia de una concentración elevada de ATP en las células (R. Copeland et al., Nature Reviews Drug Discovery, 2006, 5, 730-739). Debido a esta propiedad, los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para inhibir la CDK9 o la ciclina T1 en las células durante un período de tiempo

más prolongado que los inhibidores de la quinasa clásicos que compiten con el ATP. De esta manera, puede incrementarse la eficacia sobre las células tumorales cuando la concentración del inhibidor en el suero se reduce como resultado de la eliminación farmacocinética después de la administración en un paciente o en un animal.

En comparación con los inhibidores de la CDK9 que se conocen a partir de los antecedentes técnicos, los compuestos de la presente invención pueden residir en el blanco durante un período de tiempo sorprendentemente prolongado. Se ha sugerido que la residencia en el blanco es un parámetro apropiado para predecir la eficacia de una droga, y en este contexto, es necesario tener en cuenta el hecho de que los resultados que se obtienen en el equilibrio en los análisis in vitro no reflejan de manera apropiada las situaciones in vivo, donde las concentraciones de la droga pueden fluctuar debido a los procesos de adsorción, de distribución y de eliminación y donde la concentración de la proteína que hace las veces de blanco puede estar regulada de manera dinámica (Tummino, P. J., y Copeland, R. A., Residence time of receptor–ligand complexes and its effect on biological function, Biochemistry, 2008. 47 (20): p. 5481–5492;

Copeland, R. A., Pompliano, D. L., y Meek, T. D., Drug-target residence time and its implications for lead optimization, Nature Reviews Drug Discovery, 2006. 5 (9): p. 730-739).

Como consecuencia de lo anterior, el parámetro que suele emplearse para analizar la unión en el equilibrio, la K_D, o el que suele usarse para analizar la función, la IC_{50}, puede no reflejar de manera precisa los requisitos para la eficacia in vivo. Si se asume que una molécula de una droga solamente puede actuar en el transcurso del período de tiempo durante el cual permanece unida al blanco, la "vida media" (el período de residencia) del complejo compuesto por la droga y el blanco puede servir como un parámetro para predecir de una manera más confiable la eficacia que presentará la droga en un sistema in vivo que no se encuentre en el equilibrio. Las implicaciones de lo anterior sobre la eficacia in vivo se mencionan y se discuten en diversas publicaciones (Lu, H., y Tonge, P. J., Drug-target residence time: critical information for lead optimization. Curr. Opin. Chem. Biol., 2010, 14 (4): p. 467-74; Vauquelin, G., y Charlton, S. J., Long-lasting target binding and rebinding as mechanisms to prolong in vivo drug action. Br. J. Pharmacol., 2010, 161 (3): p. 488-508).

Un ejemplo del impacto que puede tener la duración de la residencia en el blanco puede analizarse con la droga tiotropio, que suele usarse en el tratamiento de la EPOC. El tiotropio puede unirse con una afinidad comparable a los subtipos M1, M2 y M3 de los receptores muscarínicos, pero presenta selectividad desde el punto de vista cinético, ya que solamente presenta un período de residencia prolongado cuando se une a los receptores M3. El período de residencia de esta droga en el blanco es suficientemente prolongado para que, después de eliminarla de la tráquea humana in vitro, persista una inhibición de la actividad colinérgica, con una vida media de 9 horas. Esto se traduce en una protección contra los broncoespasmos in vivo durante más de 6 horas (Price, D., Sharma, A., y Cerasoli, F., Biochemical properties, pharmacokinetics and pharmacological response of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease patients, 2009; Dowling, M. (2006), Br. J. Pharmacol., 148, 927-937).

Otro ejemplo puede analizarse con el lapatinib (de Tykerb). En función de la determinación del grado de fosforilación de los residuos de tirosina en los receptores, se ha determinado que el período de residencia prolongado que caracteriza al lapatinib en el contexto de la reacción con el dominio intracelular

purificado de la enzima que hace las veces de blanco está correlacionado con la inhibición prolongada de la señal que se observa en las células tumorales. Posteriormente, se concluyó que, a través de una unión con una cinética lenta, podría obtenerse una mayor inhibición de la señal en los tumores, lo que podría dar como resultado una probabilidad mayor de afectar la velocidad de crecimiento de los tumores o la eficacia de la administración concurrente de otros agentes quimioterapéuticos (Wood et al. (2004), Cancer Res, 64: 6652-6659; Lackey (2006), Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, vol. 6, Nº 5).

En el contexto de la presente invención, el valor de IC_{50} respecto a CDK9 a concentraciones altas de ATP puede determinarse por los métodos descritos en la sección de métodos más abajo. Preferentemente, se determina de acuerdo al método 1b ("ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en alto ATP") como se describe en la sección de materiales y métodos más abajo.

En el contexto de la presente invención, el período de residencia en el blanco que caracteriza a los inhibidores de la CDK9 de acuerdo con la presente invención puede determinarse con los métodos que se describen en la sección de métodos más adelante. Preferiblemente, se lo determina de acuerdo con el

método 8 (“resonancia de plasmón superficial con el PTEFb”), según se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

Por otra parte, los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula (I), sorprendentemente presentan una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13, en comparación con los inhibidores de la CDK9 que se conocen a partir de los antecedentes técnicos.

En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa en líneas de células tumorales como HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 o MOLM-13 preferiblemente se determina de acuerdo con el método 3 (“análisis de la proliferación”), según se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

Más aun, los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula (I), se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una mayor estabilidad metabólica en hepatocitos de rata, en comparación con los compuestos que se conocen a partir de los antecedentes técnicos.

Los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula (I), también se caracterizan por otras propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una vida media más prolongada en las ratas después de una administración in vivo, en comparación con los compuestos que se conocen a partir de los antecedentes técnicos.

En el contexto de la presente invención, la estabilidad metabólica en los hepatocitos de las ratas preferiblemente se determina de acuerdo con el método 6 ("análisis de la estabilidad metabólica en hepatocitos de rata in vitro"), según se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

En el contexto de la presente invención, la vida media en las ratas después de una administración in vivo preferiblemente se determina de acuerdo con el método 7 ("farmacocinética en ratas in vivo"), según se describe en la sección de materiales y métodos más adelante.

Los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula (I), se caracterizan por otras propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una permeabilidad aparente incrementada (P_{app} A–B) en monocapas de células Caco-2, en comparación con los

compuestos que se conocen a partir de los antecedentes técnicos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, que responden a la fórmula (I), se caracterizan por otras propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una proporción del flujo de salida disminuida (la proporción del flujo de salida se calcula como P_{app} B–A/P_{app} A–B) desde el compartimiento basal hasta el compartimiento apical en monocapas de células Caco–2, en comparación con los compuestos que se conocen a partir de los antecedentes técnicos.

En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco–2 del compartimento basal al apical (P_{app} A–B) o la relación de salida (definida como la relación ((P_{app} B–A)/(P_{app} A–B)) preferentemente se determinan de acuerdo al método 5. (“ensayo de permeación de Caco–2”) descrito en la sección de materiales y métodos más abajo.

En la presente invención también se describe el uso de los compuestos de acuerdo con la invención, que presentan la fórmula general (I), en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, preferiblemente de aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad, particularmente de los trastornos

hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y más preferiblemente de los trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o la expresión de la CDK9.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean agentes terapéuticos valiosos. De esta manera, en otra forma de realización, en la presente invención se provee un método para tratar aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como los que se definieron con anterioridad. En determinadas formas de realización, los trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferiblemente son trastornos hiperproliferativos, y más particularmente son cánceres.

En el contexto de la presente invención, los términos “tratar" y “tratamiento" tienen el significado

habitual. Por lo tanto, hacen referencia, por ejemplo, a la gestión o el cuidado de un sujeto, en el contexto del combate, el alivio, la reducción o la mejora de una afección, de una enfermedad o de un trastorno, que puede ser un carcinoma.

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

El término “trastornos relacionados con la CDK9 o mediados por ella" abarca aquellas enfermedades que están asociadas a la actividad de la CDK9 o aquellas enfermedades en las que participa la actividad de la CDK9, lo que abarca, por ejemplo, la hiperactividad de la CDK9, así como las afecciones que puedan estar presentes en combinación con estas enfermedades. Los ejemplos los trastornos que están relacionados con la CDK9 o que están mediados por ella abarcan los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de mutaciones en los genes que regulan la actividad de la CDK9, tales como LARP7, los genes de las proteínas HEXIM1 y 2 o el ARNnp 7sk, los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de la CDK9/ciclina T y la ARN polimerasa II por proteínas de origen viral, tales como la proteína Tat del VIH o la proteína Tax del HTLV, y los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de diversas vías de señalización mitogénicas.

El término “hiperactividad de la CDK9" hace referencia a una actividad enzimática de la CDK9 que se encuentra incrementada en comparación con la de las

células normales no enfermas. También puede hacer referencia a una actividad de la CDK9 incrementada que da como resultado una proliferación indeseable de las células o una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Esta hiperactividad puede originarse en diversas mutaciones que provocan una activación constitutiva de la CDK9.

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

En el contexto de esta invención, los trastornos hiperproliferativos incluyen, sin limitaciones, la

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

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

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células pulmonares pequeñas o no pequeñas, así como los adenomas bronquiales, los blastomas pleuropulmonares y los mesoteliomas.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones, los gliomas en el tallo cerebral o en el hipotálamo, los astrocitomas cerebelares o cerebrales, los glioblastomas, los meduloblastomas, los ependimomas y los tumores en el neuroectodermo o en la glándula pineal.

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

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

adenocarcinomas en las glándulas anales y los tumores en los mastocitos.

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

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

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

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

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, sin limitaciones, el cáncer de laringe, el cáncer de

hipofaringe, el cáncer de nasofaringe, el cáncer de orofaringe, el cáncer en los labios y en la cavidad oral, los cánceres que afectan a las células escamosas y los melanomas orales.

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

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

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

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

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

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

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

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

En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en un método para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, particularmente enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, que pueden ser enfermedades oportunistas, pueden ser provocadas por retrovirus, por hepadnavirus, por virus del herpes, por flavivirus y/o por adenovirus. En otra forma de realización preferida de este método, los retrovirus se seleccionan entre los lentivirus y los oncorretrovirus, donde los lentivirus pueden seleccionarse del grupo que comprende el VIH-1, el VIH-2, el FIV, el BIV, los SIV, el SHIV, el CAEV, el VMV y el EIAV, y preferiblemente se seleccionan entre el VIH-1 y el VIH-2, y donde los oncorretrovirus pueden seleccionarse del grupo que consiste en el HTLV-I, el HTLV-II y el BLV. En otra forma de realización preferida de este método, los hepadnavirus se seleccionan entre el HBV, el GSHV y el WHV, y

preferiblemente son el HBV. Los virus del herpes pueden seleccionarse del grupo que consiste en el HSV I, el HSV II, el EBV, el VZV, el HCMV y el HHV 8, y preferiblemente son el HCMV. Los flavivirus pueden seleccionarse entre el HCV, el virus del Nilo occidental y el virus de la fiebre amarilla.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardiaca, la enfermedad cardiaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina estable, la angina inestable, la angina de pecho, el edema angioneurótico, la estenosis en la válvula aórtica, los aneurismas aórticos, las arritmias, la displasia arritmogénica en el ventrículo derecho, la arteriosclerosis, las deformaciones arteriovenosas, la fibrilación atrial, el síndrome de Behcet, la bradicardia, las oclusiones cardiacas, la cardiomialgia, la cardiomiopatía congestiva, la cardiomiopatía hipertrófica, la cardiomiopatía restrictiva, la estenosis en la carótida, las hemorragias en el cerebro, el síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, el complejo de Eisenmenger, las embolias debidas al colesterol, la endocarditis de origen bacteriano, la

displasia fibromuscular, los defectos congénitos en el corazón, las enfermedades en el corazón, la insuficiencia cardiaca congestiva, las enfermedades en las válvulas del corazón, los ataques cardiacos, los hematomas epidurales, los hematomas subdurales, la enfermedad de Hippel-Lindau, la hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el síndrome hipoplásico en el ventrículo izquierdo del corazón, la hipotensión, la claudicación intermitente, la enfermedad isquémica del corazón, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome medular lateral, el prolapso de la válvula mitral con un intervalo QT largo, la enfermedad de Moyamoya, el síndrome de los nodos linfáticos mucocutáneos, el infarto de miocardio, las isquemias en el miocardio, la miocarditis, la pericarditis, las enfermedades en los vasos periféricos, la flebitis, la poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Sneddon, la estenosis, el síndrome de la vena cava superior, el síndrome X, la taquicardia, la arteritis de Takayasu, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la telangiectasis, la arteritis temporal, la tetralogía de Fallot, la tromboangiitis obliterante, la trombosis, la tromboembolia, la atresia en la válvula tricúspide,

las várices en las venas, las enfermedades en los vasos, la vasculitis, el vasoespasmo, la fibrilación ventricular, el síndrome de Williams, las úlceras en las piernas, las trombosis en las venas profundas o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar y/o prevenir la hipertrofia cardiaca, la enfermedad cardiaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina, la angina de pecho, las arritmias, las enfermedades cardiovasculares, las cardiomiopatías, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la restenosis, la estenosis, la trombosis o la arteriosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la invención como medicamentos.

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

Un objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de la fórmula general (I) de

acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de los carcinomas en los pulmones, especialmente de los carcinomas asociados a las células no pequeñas de los pulmones, de los carcinomas en la próstata, especialmente de los carcinomas en la próstata humana que no dependen de hormonas, de los carcinomas cervicales, que abarcan los carcinomas cervicales humanos multirresistentes, de los carcinomas colorrectales, de los melanomas, de los carcinomas en el ovario o de las leucemias, especialmente de las leucemias mieloides agudas.

Otro objeto de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la invención como medicamentos.

Otro objeto de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos que se mencionaron anterioridad.

Un objeto preferido de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de los carcinomas en los pulmones, especialmente de los carcinomas asociados a las células no pequeñas de los pulmones, de los carcinomas en la

próstata, especialmente de los carcinomas en la próstata humana que no dependen de hormonas, de los carcinomas cervicales, que abarcan los carcinomas cervicales humanos multirresistentes, de los carcinomas colorrectales, de los melanomas, de los carcinomas en el ovario o de las leucemias, especialmente de las leucemias mieloides agudas.

Un objeto preferido de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la invención en un método para tratar y/o prevenir los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

Un objeto preferido de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la invención en un método para tratar y/o prevenir los carcinomas en los pulmones, especialmente de los carcinomas asociados a las células no pequeñas de los pulmones, de los carcinomas en la próstata, especialmente de los carcinomas en la próstata humana que no dependen de hormonas, de los carcinomas cervicales, que abarcan los carcinomas cervicales humanos multirresistentes, de los carcinomas colorrectales, de los melanomas, de los carcinomas en el ovario o de las leucemias, especialmente de las leucemias mieloides agudas.

En la presente invención también se provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un método para tratar y/o prevenir los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

Un objeto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo a la invención para el uso en un método para el tratamiento y/o profiláxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multidrogas, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mieloide aguda.

En la presente invención también se provee el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la manufactura de un medicamento para tratar y/o prevenir diversos trastornos, particularmente los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

Un objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo a la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profiláxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas

de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multidrogas, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mieloide aguda mediante el uso de una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

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

Tal como se lo emplea en la presente, el término "combinación farmacéutica" hace referencia a una combinación de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la fórmula general (I) y que cumple la función de un ingrediente activo, con al menos otro ingrediente activo, con ingredientes adicionales, vehículos, diluyentes y/o solventes o sin ellos.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención, que presenta la

fórmula general (I), en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "composición farmacéutica" hace referencia a una formulación galénica que comprende al menos un agente con actividad farmacéutica combinado con al menos un ingrediente adicional, un vehículo, un diluyente y/o un solvente.

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

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con el uso de las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de los carcinomas en los pulmones, especialmente de los carcinomas asociados a las células no pequeñas de los pulmones, de los carcinomas en la próstata, especialmente de los carcinomas en la próstata humana que no dependen de hormonas, de los carcinomas cervicales, que abarcan los carcinomas cervicales humanos multirresistentes, de los carcinomas

colorrectales, de los melanomas, de los carcinomas en el ovario o de las leucemias, especialmente de las leucemias mieloides agudas.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de una variedad de trastornos, particularmente de los trastornos que se mencionaron con anterioridad.

Otro aspecto de la presente invención está relacionado con la posibilidad de usar las combinaciones farmacéuticas y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención en el tratamiento y/o la profilaxis de los carcinomas en los pulmones, especialmente de los carcinomas asociados a las células no pequeñas de los pulmones, de los carcinomas en la próstata, especialmente de los carcinomas en la próstata humana que no dependen de hormonas, de los carcinomas cervicales, que abarcan los carcinomas cervicales humanos multirresistentes, de los carcinomas colorrectales, de los melanomas, de los carcinomas en el ovario o de las leucemias, especialmente de las leucemias mieloides agudas.

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

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

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinaciones únicas o separadas con otros agentes antitumorales, que pueden

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

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

- Los antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, el metotrexato, los ribósidos de 6-mercaptopurinas, la mercaptopurina, el 5-fluorouracilo, que puede usarse solo o en combinación con leucovorina, el tegafur, la doxifluridina, el carmofur, la citarabina, el octofosfato de citarabina, la enocitabina, la gemcitabina, la fludarabina, la 5-azacitidina, la capecitabina, la cladribina, la clofarabina, la decitabina, la eflornitina, la etinilcitidina, el arabinósido de citosina, la hidroxiurea, el melfalán, la nelarabina, el nolatrexed, la ocfosfita, el premetrexed de disodio, la pentostatina, el pelitrexol, el raltitrexed, la triapina, el trimetrexato, la vidarabina, la vincristina y la vinorelbina.
- Los agentes que pueden usarse en las terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, el exemestano, el lupron, el anastrozol, el doxercalciferol, el fadrozol, el formestano, los inhibidores de la 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, los inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa, tales como el acetato de abiraterona, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como el finasteride y el epristeride, los antiestrógenos, tales como el citrato de tamoxifeno y el fulvestrant, el trelstar, el toremifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno, el letrozol, los

antiandrógenos, tales como la bicalutamida, la flutamida, la mifepristona, la nilutamida y el casodex, las antiprogesteronas y las combinaciones de éstos.

- Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis, por ejemplo, las epotilonas, tales como la sagopilona, la ixabepilona o la epotilona B, la vinblastina, la vinflunina, el docetaxel y el paclitaxel.
- Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, la aclarubicina, la doxorrubicina, el amonafide, el belotecano, la camptotecina, la 10-hidroxicamptotecina, la 9-aminocamptotecina, el diflomotecano, el irinotecano, el topotecano, la edotecarina, la epimbicina, el etopósido, el exatecano, el gimatecano, el lurtotecano, la mitoxantrona, la pirambicina, la pixantrona, el rubitecano, el sobuzoxano, el taflupósido y las combinaciones de éstos.
- Los agentes que actúan sobre el sistema inmune incluyen los interferones, tales como el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a y el interferón gamma-n1, y otros agentes para potenciar el sistema inmune, tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, el filgrastim, el lentinano, el sizofilano, TeraCys, el

ubenimex, la aldesleuquina, el alemtuzumab, BAM-002, la dacarbazina, el daclizumab, la denileuquina, el gemtuzumab, la ozogamicina, el ibritumomab, el imiquimod, el lenograstim, la vacuna contra los melanomas de Corixa, la vacuna contra los melanomas de Merial, el molgramostim, el sargramostim, la tasonermina, la tecleuquina, la timalasina, el tositumomab, la vimlizina, el epratuzumab, el mitumomab, el oregovomab, el pemtumomab y Provenge.

- Los modificadores de las respuestas biológicas abarcan aquellos agentes con los cuales pueden modificarse los mecanismos de defensa de los organismos vivos y aquellos agentes con los cuales pueden modificarse parámetros biológicos como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células que constituyen los tejidos, en cuyo caso pueden conferirles actividad antitumoral. Estos agentes incluyen, por ejemplo, la krestina, el lentinano, el sizofirano, el picibanil, ProMune y el ubenimex.
- Los compuestos antiangiogénicos incluyen, sin limitaciones, la acitretina, el aflibercept, la angiostatina, la aplidina, el asentar, el axitinib, la recentina, el bevacizumab, el brivanib, el alaninat, el cilengtide, la combretastatina, DAST, la endostatina, el fenretinide, la halofuginona, el pazopanib, el

ranibizumab, el rebimastat, el removab, el revlimid, el sorafenib, el vatalanib, la escualamina, el sunitinib, el telatinib, la talidomida, la ukraína y la vitaxina.

- Los anticuerpos incluyen, sin limitaciones, el trastuzumab, el cetuximab, el bevacizumab, el rituximab, el ticilimumab, el ipilimumab, el lumiliximab, el catumaxomab, el atacicept, el oregovomab y el alemtuzumab.
- Los inhibidores del VEGF incluyen, por ejemplo, el sorafenib, DAST, el bevacizumab, el sunitinib, la recentina, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el brivanib, el alaninato, el vatalanib, el pazopanib, el ranibizumab y Palladia.
- Los inhibidores del EGFR (HER1) incluyen, por ejemplo, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib y Zactima.
- Los inhibidores de HER2 incluyen, por ejemplo, el lapatinib, el tratuzumab y el pertuzumab.
- Los inhibidores de mTOR incluyen, por ejemplo, el temsirolimus, el sirolimus, la rapamicina y el everolimus.
- También es posible usar diversos inhibidores de c-Met, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT o inhibidores de las CDK, tales como la roscovitina y el flavopiridol.

- Los inhibidores de los puntos de verificación en el ensamblaje de los husos y los agentes antimitóticos dirigidos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la PLK, los inhibidores de Aurora (por ejemplo, la hesperadina), los inhibidores de las quinasas que se encuentran en los puntos de verificación y los inhibidores de KSP.
- Los inhibidores de HDAC incluyen, por ejemplo, el panobinostat, el vorinostat, MS275, el belinostat y LBH589.
- Adicionalmente, pueden usarse inhibidores de HSP90, inhibidores de HSP70 o inhibidores de los proteasomas, tales como el bortezomib y el carfilzomib.
- Los inhibidores de las quinasas de serina y treonina incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la MEK, tales como RDEA 119, y los inhibidores de Raf, tales como el sorafenib.
- Los inhibidores de la farnesil transferasa incluyen, por ejemplo, el tipifarnib.
- Los inhibidores de las quinasas de tirosina incluyen, por ejemplo, el dasatinib, el nilotibib, DAST, el bosutinib, el sorafenib, el bevacizumab, el sunitinib, AZD2171, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el mesilato de imatinib, el brivanib, el alaninato, el pazopanib, el ranibizumab, el vatalanib,

el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib, el lapatinib, el tratuzumab, el pertuzumab, los inhibidores de c-Kit, Palladia y el masitinib.

- También pueden usarse diversos agonistas de los receptores de la vitamina D.
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen, por ejemplo, el obatoclax, el oblimersen de sodio y el gosipol.
- Los antagonistas del conjunto de receptores que participan en la diferenciación número 20 incluyen, por ejemplo, el rituximab.
- Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa incluyen, por ejemplo, la gemcitabina.
- Los agonistas del receptor de los ligandos que inducen apoptosis 1 incluyen, por ejemplo, el mapatumumab.
- Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina incluyen, por ejemplo, rEV598, el xaliprode, el clorhidrato de palonosetrona, el granisetrón, el zindol y AB-1001.
- Los inhibidores de las integrinas incluyen los inhibidores de la integrina alfa 5-beta 1, tales como E7820, JSM 6425, el volociximab, y la endostatina.

- Los antagonistas de los receptores de andrógenos incluyen, por ejemplo, el decanoato de nandrolona, la fluoximesterona, Android, Prost-aid, la andromustina, la bicalutamida, la flutamida, la apo-ciproterona, la apo-flutamida, el acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, el acetato de ciproterona y la nilutamida.
- Los inhibidores de la aromatasa incluyen, por ejemplo, el anastrozol, el letrozol, la testolactona, el exemestano, la aminoglutetimida y el formestano.
- También pueden usarse diversos inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz.
- Otros agentes anticancerosos incluyen, por ejemplo, la alitretinoina, el ampligén, el atrasentán, el bexaroteno, el bortezomib, el bosentán, el calcitriol, el exisulind, la fotemustina, el ácido ibandrónico, la miltefosina, la mitoxantrona, la I-asparraginasa, la procarbazina, la dacarbazina, la hidroxicarbamida, la pegaspargasa, la pentostatina, el tazaroteno, el velcade, el nitrato de galio, la canfosfamida, la darinaparsina y la tretinoína.

En el contexto del tratamiento del cáncer, los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con una terapia con radiación y/o con diversas intervenciones quirúrgicas.

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

(1) La obtención de una eficacia superior en el contexto de la reducción del crecimiento de los tumores, o incluso la eliminación de los tumores, en comparación con el resultado que podría obtenerse con la administración de cualquiera de los agentes por separado.

(2) La posibilidad de administrar cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos.

(3) La puesta en práctica de un tratamiento quimioterapéutico que pueda ser bien tolerado por el paciente, con menos complicaciones farmacológicas que las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado o con cualquier otra combinación.

(4) La obtención de un espectro de tratamiento del cáncer más amplio en los mamíferos, especialmente en los seres humanos.

(5) La obtención de una frecuencia de respuesta más elevada entre los pacientes tratados.

(6) La obtención de una supervivencia más prolongada entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales.

(7) La demora del progreso de los tumores.

(8) La obtención de una eficacia y una tolerabilidad al menos tan buenas como las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado, o en comparación con cualquier otra combinación posible.

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

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

Cuando se recurre a estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de aplicación apropiadas.

Cuando se recurre a una administración oral, pueden emplearse formas de administración como las que se describen en los antecedentes técnicos, con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse rápidamente, de manera directa y/o

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

Puede recurrirse a una administración parenteral sin pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal e intralumbar) o con pasos de absorción (en cuyo caso la administración parenteral abarca la administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea e intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen

las preparaciones inyectables y las infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles, entre otros.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse en las formas de administración que se mencionaron con anterioridad. Para prepararlos, es posible mezclarlos con coadyuvantes inertes, no tóxicos

y farmacéuticamente aceptables. Estos coadyuvantes incluyen, entre otros, los vehículos (por ejemplo, la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los solventes (por ejemplo, los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes o los agentes humectantes (por ejemplo, el dodecil sulfato de sodio o el oleato de polioxisorbitan), los aglutinantes (por ejemplo, la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (por ejemplo, la albúmina), los estabilizadores (por ejemplo, los antioxidantes, tales como el ácido ascórbico), los colorantes (por ejemplo, los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro) y los agentes para enmascarar el sabor y/o el aroma.

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

Cuando los compuestos de la presente invención han de ser administrados en forma de fármacos en los seres humanos o en los animales, es posible usarlos por sí solos o en forma de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden contener, por ejemplo, entre 0,1% y 99,5%

(más preferiblemente entre 0,5% y 90%) del ingrediente activo, que puede estar combinado con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

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

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

Materiales y métodos

Los valores porcentuales que se proveen en los ensayos y los ejemplos más adelantes son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario. Asimismo, las partes son partes en peso. Las proporciones entre

los solventes, las proporciones de las diluciones y los datos relacionados con la concentración de las soluciones que solamente comprenden líquidos se basan en el volumen.

Los compuestos fueron analizados en ensayos biológicos específicos, en una o más ocasiones. Cuando se los sometió a más de un análisis, los datos informados son los valores promedio o los valores de la mediana, que se describen a continuación.

El valor promedio, que también se conoce como la media aritmética, es la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de análisis realizados.

El valor de la mediana es el valor del medio en el grupo de los valores ordenados de manera ascendente o descendente. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

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

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

Vale destacar que, en los análisis de la CDK9 que se describen más adelante, la capacidad de resolución está limitada por la concentración de las enzimas, y que el límite inferior para la IC_{50} es de aproximadamente 1-2 nM en el análisis de la CDK9 en presencia de una concentración alta de ATP y de 2-4 nM en el análisis de las CDK en presencia de una concentración baja de ATP. En el caso de los compuestos que presentan una IC_{50} que se encuentra dentro del rango preferido, la afinidad verdadera por la CDK9, y por lo tanto, la selectividad por la CDK9 sobre la CDK2, pueden ser incluso más alta, es decir, el valor calculado para la selectividad de estos compuestos, que se detalla en las columnas 4 y 7 de la tabla 2 más adelante, es un valor mínimo, y la selectividad real puede ser mayor.

1a. Análisis de la actividad de la quinasa con la CDK9/ciclina T1

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

Se adquirió una CDK9 y una ciclina T1 humanas completas y marcadas con His, que habían sido expresadas en células de insectos y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con Ni-NTA, en Invitrogen (cat. Nº PV4131). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22ºC durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución de

trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22ºC durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 1 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, Nº 558389, y un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto Nº AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES 100 mM, pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 22ºC durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de

energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0%, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100%. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando software local.

1b. Ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en alto ATP

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

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

Para el ensayo se cargaron con pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 cavidades de volumen reducido negras (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en solución amortiguadora de ensayo acuosa [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 1,0 mM, Nonidet-P40 0,01% (volumen en volumen) (Sigma)] y la

mezcla se incubó durante 15 minutos a 22°C para permitir la unión preliminar de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Luego se inició la reacción de la quinasa por el agregado de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 2 mM) y sustrato (1,67 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 1 µM) en la solución amortiguadora de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22°C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió apropiada para tener el ensayo en el rango lineal, las concentraciones típicas estuvieron en el rango de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo por el agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [# 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, no. de producto AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina 0,2 % (peso en volumen) en 100 mM HEPES pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó 1 hora a 22°C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medida de la transferencia de energía de resonancia del Quelado con Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm luego de la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el rango entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, series de diluciones preparadas separadamente antes del ensayo en el nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriales de 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y se

calcularon los valores de IC_{50} por ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación propio.

2a. Análisis de la actividad de la quinasa con la CDK2/ciclina E

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

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

En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución del complejo de la CDK2 y la ciclina

E en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22ºC durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22ºC durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK2 y la ciclina E se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, Nº 558389, y un anticuerpo anti-IgG de

ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto Nº AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES 100 mM, pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 22ºC durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0%, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100%. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11

concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la IC50 se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando software local.

2b. Ensayo de quinasa CDK2/CycE en alto ATP:

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

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

En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, $MgCl_2$ 10 mM, ditiotreitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma) y la mezcla se incubó a 22ºC durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución ATP (3,33 mM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 2 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22ºC durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de CDK2/CycE se ajustó en base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas estuvieron en el rango de aproximadamente 15 ng/ml. La reacción se

detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET [estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia], un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, Nº 558389, y un anticuerpo anti IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM (Perkin-Elmer, producto Nº AD0077, como alternativa se puede usar el anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con Terbio-criptato de Cisbio Bioassays]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM y 0,2% (peso en volumen) de albúmina de suero bovino en HEPES 100 mM, pH 7,5).

La mezcla resultante se incubó a 22ºC durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu a la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron

(reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la IC_{50} se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación propio.

3. Análisis de la proliferación

Se plaquearon células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor cervical humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón a células no pequeñas, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC # 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormona, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistentes a multidroga, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) en

una densidad de 5.000 células por cavidad (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células por cavidad (NCI-H460, HeLa), 2.500 células por cavidad (A2780), 1.500 células por cavidad (Caco-2), o 1.000 células por cavidad (B16F10) en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 200 µL de sus respectivos medios de crecimiento suplementados con 10% de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa equivalente a 0%) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue cambiado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se agregaron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM y un rango de entre 0,001 y 10 µM). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino, para lo cual las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11%, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristalino al 0,1% (con un pH de

3,0). Después de someter las células coloreadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiendo los valores medidos a una normalización en función de la extinción en la placa de control equivalente a 0% y la extinción en las células sin tratar (0 µM), equivalente a 100%. Los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria al 50% del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 aprámetros.

Se sembraron células de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 no adherentes (DSMZ ACC 554) en una densidad de 5.000 células por cavidad en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 100 µL de medio de crecimiento suplementado con 10% de suero fetal bovino. Luego de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega), a la vez que se agregaron 50 µL de medio conteniendo el compuesto de prueba a las cavidades de las otras placas (concentraciones finales en el rango

entre 0,001 y 10 µM y controles de DMSO). Se evaluó la viabilidad celular luego de una exposición de 72 horas con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega). Los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria al 50% del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros de datos de medida que fueron normalizados a células tratadas con vehículo (DMSO) (=100%) y lecturas de medidas tomadas inmediatamente antes de la exposición al compuesto (=0%).

4. Análisis de la solubilidad en el equilibrio en frascos agitados

4a. Determinación con un desempeño elevado de la solubilidad acuosa de una droga (100 mmolar en DMSO)

Este análisis con un desempeño elevado para determinar la solubilidad acuosa de las drogas se basa en el método de Thomas Onofrey y Greg Kazan para evaluar la solubilidad acuosa con un desempeño elevado en placas con 96 cavidades en función del rendimiento y la correlación, véase http://www.millipore.com/publications.nsf/a73664f9f981af8c852569b9005b4eee/e565516fb76e743585256da30052db77/$FILE/AN1731EN00.pdf.

El análisis se llevó a cabo en un formato que estuvo basado en una placa de 96 cavidades. Cada cavidad fue llenada con un único compuesto.

Todos los pasos de tratamiento en pipetas fueron realizados por una plataforma automatizada.

Se concentraron 100 µl de una solución 10 mmolar de cada una de las drogas en DMSO por medio de una centrifugación al vacío y se llevó a cabo una disolución en 10 µl de DMSO. Se agregaron 990 µl de un amortiguador a base de fosfato con un pH de 6,5. El contenido de DMSO se incrementó hasta 1%. La placa de titulación con múltiples cavidades se colocó en un agitador y se mezcló durante 24 horas a temperatura ambiente. Se transfirieron 150 µl de la suspensión a una placa de filtración. Una vez completa la filtración, la cual se llevó a cabo en un recolector al vacío, el filtrado fue sometido a diluciones de 1:400 o de 1:8000. Para la calibración, se empleó una segunda placa de microtitulación donde se colocaron 20 µl de una solución de cada una de las drogas en una concentración de 10 mM en DMSO. Se prepararon dos concentraciones (0,005 µM y 0,0025 mM) por medio de una dilución en una mezcla 1:1 de DMSO y agua y se las empleó para la calibración. La cuantificación del contenido de las placas que contenían el filtrado y de

las placas que se usaron para la calibración se llevó a cabo por medio de un procedimiento de HPLC-MS/MS.

Productos químicos

Para preparar el amortiguador a base de fosfato 0,1 M con un pH de 6,5, se disolvieron 61,86 g de NaCl y 39,54 mg de KH_2PO_4 en agua y se llevó el volumen hasta 1 l. Se sometió la mezcla a una dilución de 1:10 con agua y se ajustó el pH en 6,5 mediante el uso de NaOH.

Materiales

Se usó una placa Millipore MultiScreenHTS-HV de 0,45 µm.

Las cromatografías se llevaron a cabo bajo las condiciones que se detallan a continuación.

La columna que se usó en la HPLC fue una columna C18 Ascentis Express, de 2,7 µm y 4,6 mm x 30 mm.

El volumen inyectado fue de 1 µl.

La velocidad del flujo fue de 1,5 ml/minuto.

Como fase móvil, se usó un gradiente ácido, donde la fase A fue agua con 0,05% de HCOOH y la fase B fue acetonitrilo con 0,05% de HCOOH, y donde en el gradiente comprendió entre 95% y 5% de B en el minuto 0, entre 5% y 95% de B hasta el minuto 0,75, entre 5% y 95% B hasta el minuto 2,75, entre 95% y 5% de B hasta el minuto 2,76 y entre 95% y 5% de B hasta el minuto 3.

Las áreas en las que se inyectaron las muestras que se deseaba analizar y las que se emplearon para la calibración se determinaron mediante el uso de programas informáticos apropiados para análisis de espectrometría de masa (Discovery Quant 2.1.3 y Analyst 1.6.1, de AB Sciex). El cálculo del valor de la solubilidad (en mg/l) se realizó con un macro para Excel que había sido desarrollado en el laboratorio.

4b. Determinación termodinámica de la solubilidad en el agua a partir de un polvo

Se determinó la solubilidad termodinámica de compuestos en agua por un método en matraz con agitación en equilibrio (véase por ejemplo: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Se preparó una solución saturada de la droga y la solución se mezcló durante 24 horas para asegurar que se alcanzara el equilibrio. La solución se centrifugó para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en solución usando una curva de calibración estándar. Para preparar la muestra, se pesaron 2 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 mL. Se agregó 1 mL de amortiguador fosfato pH 6,5. La suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Luego se centrifugó la

solución. Para preparar la muestra para la calibración estándar, se disolvieron 2 mg de la muestra sólida en 30 mL de acetonitrilo. Luego del sonicado se diluyó la solución con agua hasta 50 mL. Se cuantificaron la muestra y los estándares por HPLC con detección en UV. Para cada muestra se hicieron dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Se hicieron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl) para el estándar.

Condiciones cromatográficas:

Columna de HPLC: Xterra MS C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm

Volumen de inyección: Muestra: 3x5µl y 3x50µl

Estándar: 5µl, 10µl, 20µl

Flujo: 1,5 mL/min

Fase móvil: gradiente ácido:

A: agua/TFA 0,01%

B: Acetonitrilo/TFA 0,01%

0 min → 95%A 5%B

0 a 3 minutos → 35%A 65%B, gradiente lineal

3 a 5 minutos → 35%A 65%B, isocrático

5 a 6 minutos → 95%A 5%B, isocrático

Detector UV: longitud de onda cercana al máximo de absorción (entre 200 y 400nm)

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

4c) Solubilidad termodinámica en solución amortiguadora de citrato a pH 4

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

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

Para preparar la muestra, se pesó 1,5 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 ml. Se agregó 1 ml de solución amortiguadora de citrato a pH 4. Se puso la suspensión en un agitador y se mezcló durante 24 horas a temperatura ambiente. Se centrifugó la solución después de eso. Para preparar la muestra para la calibración estándar, se disolvieron 0,6 mg de

muestra sólida en 19 ml de acetonitrilo/agua 1:1. Después de sonicar, se llevó la solución a 20 ml con acetonitrilo/agua 1:1.

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

Químicos:

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

Las condiciones cromatográficas fueron como sigue:

Columna de HPLC: Xterra MS C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm

Volumen de inyección: Muestra: 3x5 µl y 3x50 µl

Estándar: 5 µl, 10 µl, 20 µl

Flujo: 1,5ml/min

Fase móvil: gradiente ácido:

A: agua/0,01% de TFA

B: Acetonitrilo/0,01% de TFA

0 min: 95% de A 5% de B

0–3 min: 35% de A 65% de B, gradiente lineal

3–5 min: 35% de A 65% de B, isocrático

5–6 min: 95% de A 5% de B, isocrático

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

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

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

5. Ensayo de permeación de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 (adquiridas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de 4,5 x 10^4 células por cavidad sobre placas de 24 cavidades, de 0,4 µm de tamaño de poro, y se cultivaron durante 15 días en medio DMEM suplementado con 10% de suero fetal bovino, 1% de GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina (GIBCO) y 1% de aminoácidos no esenciales (100 x). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO2. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de conducir el ensayo de permeación, se reemplazó el medio de cultivo por una solución amortiguadora de transporte de hepes-carbonato sin FCS (pH 7,2). Para evaluar la integridad de la monocapa se midió la resistencia

eléctrica transepitelial (TEER). Los compuestos de prueba se predisolvieron en DMSO y se agregaron al compartimento apical o basolateral a una concentración final de 2 µM en solución amortiguadora de transporte. Se tomaron muestras antes y después de 2 hs de incubación a 37 °C de ambos compartimentos. El análisis del contenido de compuesto se efectuó luego de una precipitación con metanol mediante análisis por LC/MS/MS. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A → B) y basolateral a apical (B → A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)

donde Vr es el volumen del medio en la recámara receptora, Po es el área determinada para los picos o la altura que alcanzó la droga que se deseaba analizar en la recámara donante en el tiempo 0, S la superficie de la monocapa, P2 es el área de los picos, determinada después de incubar las drogas durante 2 horas en la recámara aceptora, y t es la duración de la incubación. La proporción del flujo de salida entre el compartimiento basolateral (B) y el compartimiento apical (A) se calculó dividiendo la P_{app} B–A por la P_{app} A–B. Además, se calculó la recuperación compuesto.

6. Análisis de la estabilidad metabólica en hepatocitos de rata in vitro

Los hepatocitos de ratas Wistar Han se aislaron de acuerdo con un método de perfusión con 2 pasos. Una vez completa la perfusión, se retiró cuidadosamente el hígado de las ratas, se abrió la cápsula del hígado y se agitaron suavemente los hepatocitos en una placa de Petri con un medio E de Williams (WME) enfriado con hielo (que había sido adquirido en Sigma Aldrich Life Science, St. Louis, MO). La suspensión de células que se obtuvo se filtró a través de un tamiz estéril, se colocó en tubos Falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 x G, a temperatura ambiente durante 3 minutos. El sedimento celular se suspendió nuevamente en 30 ml del WME y se sometió a dos centrifugaciones a 100 x G a través de un gradiente de Percoll®. Los hepatocitos se lavaron nuevamente con un medio E de Williams y se suspendieron nuevamente en un medio que contenía 5% de suero fetal bovino (FCS, que había sido adquirido en Invitrogen, Auckland, NZ). La viabilidad de las células se determinó sobre la base de una exclusión con azul de tripano.

Para analizar la estabilidad metabólica de las células hepáticas, se las distribuyó en viales de vidrio que contenían un WME con 5% de FCS, en una

densidad de 1,0 x 10^6 células vitales por ml. El compuesto que se deseaba analizar fue agregado en una concentración final de 1 mM. En el transcurso de la incubación, se agitaron de manera continua las suspensiones de hepatocitos, se tomaron alícuotas una vez transcurridos 2, 8, 16, 30, 45 y 90 minutos y se les agregaron de inmediato volúmenes idénticos de acetonitrilo frío. Las muestras se congelaron a -20ºC durante la noche, luego se las centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos y se analizó el sobrenadante mediante el uso de un sistema de HPLC 1200, de Agilent, con una detección basada en un procedimiento de LCMS/MS.

La vida media de los compuestos que se deseaba analizar fue determinada sobre la base de la representación de la concentración en función del tiempo. A partir de la vida media, se calculó la eliminación intrínseca. Junto con los parámetros útiles para analizar el flujo de la sangre en el hígado, se determinó la cantidad de células hepáticas in vivo e in vitro y se calculó la biodisponibilidad oral máxima (Fmax) con los siguientes parámetros: un flujo de sangre en el hígado (en las ratas) de 4,2 l/h/kg, un peso específico del hígado de 32 g por kg de peso corporal de las ratas, una cantidad de células

hepáticas in vivo de 1,1 x 10^8 por g del hígado y una la cantidad de células hepáticas in vitro de 0,5 x 10^6 por ml.

7. Análisis farmacocinético en ratas in vivo

En el contexto de los experimentos farmacocinéticos in vivo, los compuestos que se deseaba analizar se administraron en ratas Wistar macho por vía intravenosa, en una dosis de entre 0,3 y 1 mg/kg, en forma de soluciones con plasma de rata o con solubilizantes como el PEG 400, en cantidades que pudieran ser bien toleradas.

En el contexto del análisis farmacocinético después de una administración intravenosa, se administraron los compuestos que se deseaba analizar por vía intravenosa en forma de bolos y se tomaron muestras de la sangre 2 minutos, 8 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas y 24 horas después de la administración. En función de la vida media esperada, se tomaron muestras adicionales en momentos posteriores (por ejemplo, después de 48 ó 72 horas). La sangre se recolectó en tubos con litio y heparina (Monovetten®, de Sarstedt) y se centrifugó durante a 3000 rpm durante 15 minutos. Se tomó una alícuota de 100 µl del sobrenadante (el plasma), se la hizo precipitar

mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo enfriado con hielo y se la congeló a –20ºC durante la noche. Posteriormente, se descongelaron las muestras y se las centrifugó a 3000 rpm, a 4ºC durante 20 minutos. Se tomaron alícuotas de los sobrenadantes para someterlas a un análisis de HPLC en un sistema Agilent 1200, con una detección basada en un procedimiento de LCMS/MS. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados con un análisis no compartimentalizado, mediante el uso de un programa informático apropiado.

A continuación se detallan los parámetros farmacocinéticos que se obtuvieron a partir de los perfiles de la concentración en función del tiempo después de una administración intravenosa: CLplasma: eliminación total de los compuestos que se deseaba analizar del plasma (en l/kg/hora); CLsangre: eliminación total de los compuestos que se deseaba analizar de la sangre: CLplasma * Cp/Cb (en l/kg/hora), donde Cp/Cb es la proporción entre la concentración en el plasma y la concentración en la sangre, AUCnorm: área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, entre t = 0 horas y el infinito (extrapolada), dividida por la dosis administrada (en kg * hora/l); $t_{1/2}$: vida media terminal (en horas).

8. Resonancia de plasmón superficial con el PTEFb

Definiciones

El término "resonancia de plasmón superficial", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a un fenómeno óptico que posibilita el análisis de las asociaciones reversibles entre las moléculas biológicas en una matriz biosensora en tiempo real, para lo cual, por ejemplo, puede usarse un sistema Biacore® (de GE Healthcare Biosciences, Uppsala, Suecia). En el sistema Biacore®, se utilizan las propiedades ópticas de resonancia de plasmón superficial (SPR) para detectar las alteraciones en el índice de refracción de un amortiguador, que varía a medida que las moléculas en la solución interactúan con el blanco inmovilizado en la superficie. En resumen, primero se unen las proteínas a través de enlaces covalentes a una matriz de dextrano en una concentración conocida, y luego se inyecta un ligando para las proteínas a través de la matriz de dextrano. La luz infrarroja cercana, dirigida hacia el lado opuesto de la superficie del chip sensor, se refleja y también induce una onda evanescente en una película de oro, lo cual a su vez da como resultado una disminución en la intensidad de la luz que se refleja en un ángulo particular, que se conoce como el ángulo de resonancia. Si se altera el índice de refracción en la superficie del chip sensor (por ejemplo, como

resultado de la unión entre un compuesto y una proteína fijada), se produce un cambio en el ángulo de resonancia. Este cambio en el ángulo puede ser medido. Este cambio se representa en función del tiempo a lo largo del eje y de un sensorgrama, que representa la asociación y la disociación de cualquier reacción biológica.

El término "K_D", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a la constante de disociación en el equilibrio de un complejo formado por un compuesto en particular y la proteína que hace las veces de blanco.

El término "K_{off}", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a la velocidad de disociación, es decir, la constante relacionada con la velocidad a la que puede disociarse un complejo formado por un compuesto en particular y la proteína que hace las veces de blanco.

El término "período de residencia en el blanco", tal como se lo emplea en la presente, hace referencia a la inversa de la constante relacionada con la velocidad de disociación ($1/K_{off}$) de un complejo formado por un compuesto en particular y la proteína que hace las veces de blanco.

Puede hallarse una descripción más detallada en las publicaciones que se detallan a continuación.

Jönsson, U., et al., 1993, Ann. Biol. Clin., 51(1): 19-26

Johnsson, B., et al., Anal. Biochem., 1991, 198(2): 268-77

Day, Y., et al., Protein Science, 2002, 11, 1017-1025

Myskza, D. G., Anal, Biochem., 2004, 329, 316-323

Tummino y Copeland, Biochemistry, 2008, 47(20): 5481-5492

Actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo, aplicada a la inhibición del PETFb) pueden determinarse con el análisis de SPR que se ha descripto.

El nivel de actividad que presenta un compuesto determinado en un análisis de SPR puede definirse en términos del valor de la K_D, y los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos que se caracterizan por una K_D con un valor inferior a 1 micromolar, más preferiblemente inferior a 0,1 micromolar.

Más aun, el período de residencia de un compuesto de la presente invención en su blanco puede definirse en términos del período de residencia en el blanco

(TRT), y los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos que se caracterizan por un TRT con un valor superior a 10 minutos, más preferiblemente superior a 1 hora.

La capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención de unirse al PTEFb humano puede determinarse por medio de un procedimiento de resonancia de plasmón superficial (SPR). El valor de la K_D y de la K_{off} puede determinarse usando un instrumento Biacore® T200 (de GE Healthcare, Uppsala, Suecia).

En un análisis de SPR, se inmoviliza un PTEFb recombinante humano (una quinasa de proteínas compuesta por la CDK9 y la ciclina T1 humanas, que puede adquirirse en ProQinase, Friburgo, Alemania) sobre la base de una unión de aminas convencional (Johnsson, B., et al., Anal. Biochem., 1º de Noviembre de 1991, 198 (2): 268-77). En resumen, se activan chips biosensores con dextrano carboximetilado (CM7, GE Healthcare) con clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) y N-hidroxisuccinimida (NHS) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. El PTEFb humano se diluye en HBS-EP+ 1x (de GE Healthcare) hasta alcanzar una concentración de 30 µg/ml y se inyecta en la superficie del chip activado. Posteriormente, se inyecta una mezcla 1:1 de una solución 1 M de

clorhidrato de etanolamina (GE Healthcare) y HBS-EP 1x para bloquear los grupos que no han reaccionado, lo que da como resultado aproximadamente 4000 unidades de respuesta (RU) de la proteína inmovilizada. Se genera una superficie de referencia por medio de un tratamiento con NHS-EDC y clorhidrato de etanolamina. Los compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO, de Sigma-Aldrich, Alemania) hasta alcanzar una concentración de 10 mM, y posteriormente se lo diluye en un amortiguador apropiado para llevar a cabo el procedimiento (que es un amortiguador a base de HBS-EP+ 1x con un pH de 7,4, que se genera a partir de un amortiguador compuesto por HBS-EP+ 10X (de GE Healthcare) al que se le agrega HEPES 0,1 M, NaCl 1,5 M, EDTA 30 mM, 0,5% v/v del agente tensioactivo P20 y 1% v/v de DMSO). Para llevar a cabo las mediciones cinéticas, se inyecta una serie de diluciones al cuarto del compuesto (entre 0,39 nM y 100 nM) sobre la proteína inmovilizada. La unión cinética se analiza a 25ºC, con un flujo con una velocidad de 50 µl/minuto en el amortiguador que se ha descripto. Cada una de las concentraciones del compuesto que se desea analizar se inyecta durante un período de 60 segundos, a lo que sigue un período de disociación de 1800 segundos. Como

referencia doble para los sensogramas, se emplea una superficie de referencia e inyecciones en blanco.

Los sensogramas con una referencia doble se ajustan a un mecanismo de acción 1:1 simple y reversible de Langmuir mediante el uso del programa informático de evaluación Biacore® T200 2.0 (de GE Healthcare). Cuando no se ha producido una disociación completa de un compuesto al final de la fase de disociación, se ajusta el parámetro Rmax (la respuesta en la saturación) como la variable local. En los casos restantes, se ajusta la Rmax como la variable global.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Síntesis de los compuestos

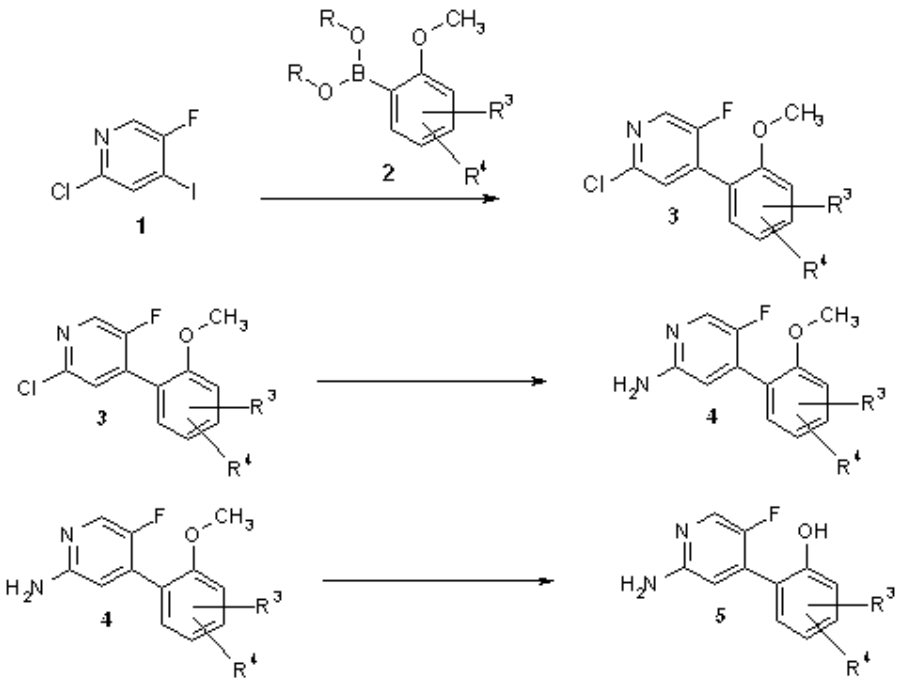
Las síntesis de los compuestos macrocíclicos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención preferiblemente se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos generales que se detallan en los esquemas 1a, 1b, 1c, 2, 3a, 3b, 3c, 4 y 5.

Además de dichas rutas que se describen más adelante, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos objetivo, de acuerdo con el conocimiento común general de una persona con experiencia en el arte de la síntesis orgánica. El orden de las transformaciones que se ejemplifican en los siguientes Esquemas por lo tanto no tiene la

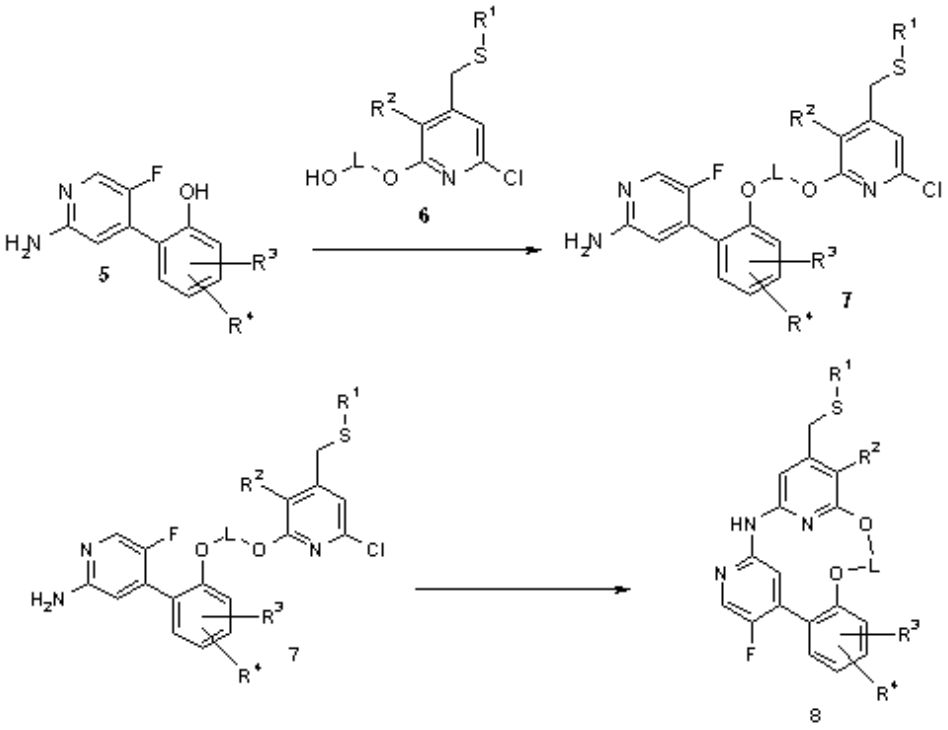
intención de ser limitante, y los pasos de síntesis apropiados de los diferentes esquemas se pueden combinar para formar secuencias adicionales de síntesis. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4 y/o R^5 se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, clivaje de grupos protectores, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, sustitución u otras reacciones conocidas por una persona con experiencia en el arte. Estas transformaciones incluyen a las que introducen una funcionalidad que permite otras interconversiones de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y clivaje son bien conocidos por una persona con experiencia en el arte (véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 4° edición, Wiley 2006). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes. Adicionalmente, es posible llevar a cabo dos o más pasos sucesivos sin llevar a cabo una purificación entre dichos pasos, por ejemplo una reacción de "un recipiente", como es bien conocido por una persona con experiencia en el arte.

La geometría del grupo sulfoximina hace a algunos de los compuestos de fórmula general (I) quirales. La separación de las sulfoximinas racémicas en sus enantiómeros se puede conseguir mediante métodos conocidos por una persona con experiencia en el arte, preferentemente por medio de HPLC preparativa sobre fase estacionaria quiral.

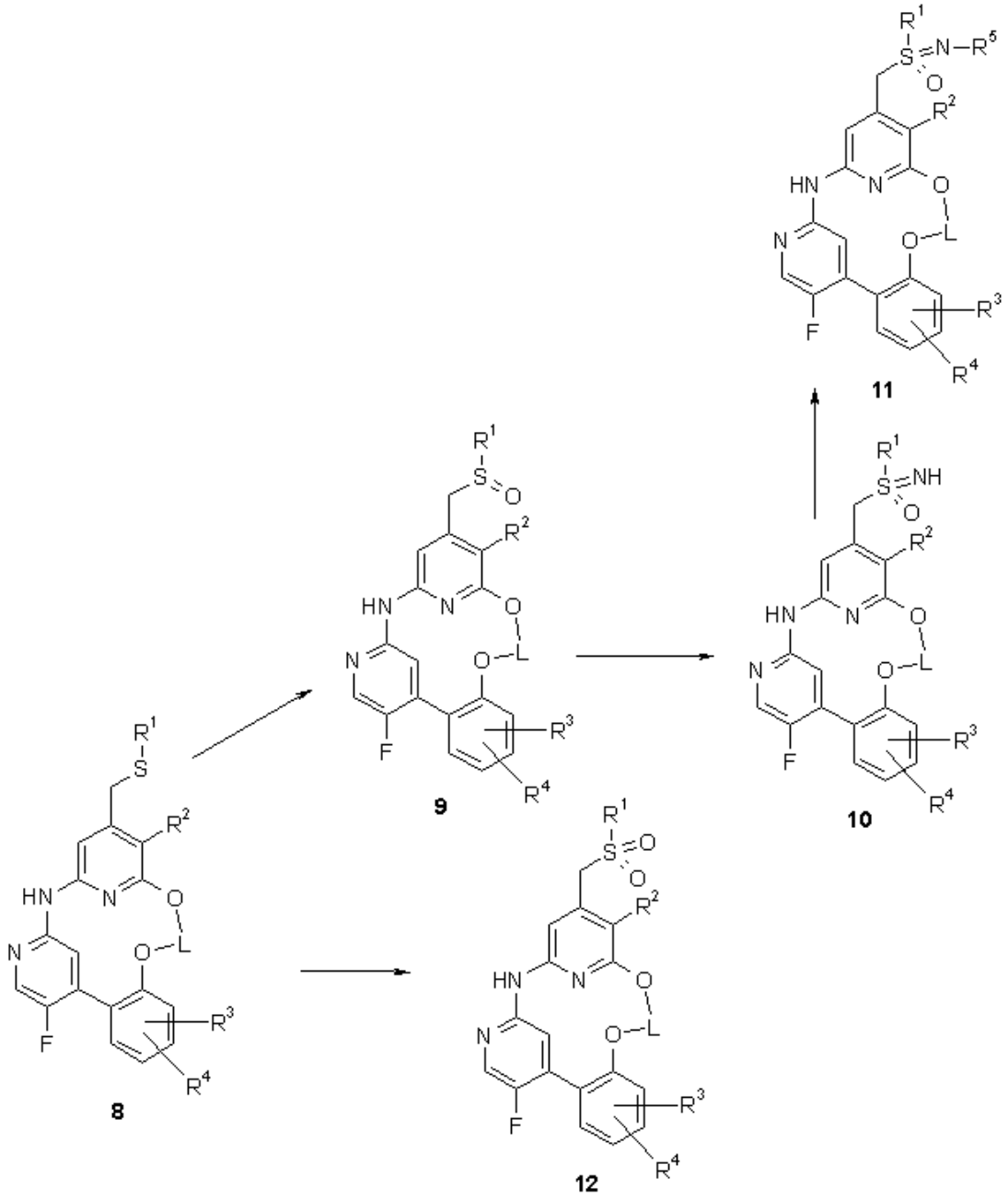
Las síntesis de los derivados de piridina de las fórmulas (8), (9), (10), (11) y (12), todos los cuales constituyen subconjuntos de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, preferiblemente se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos generales que se detallan en los esquemas 1a, 1b y 1c.



Esquema 1ª



Esquema 1b



Esquema 1c

En los esquemas 1a, 1b y 1c, donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente

invención, se describe la preparación de los compuestos macrocíclicos a base de piridinas de las fórmulas (8), (9), (10), (11) y (12) a partir de 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1; CAS Nº 884494-49-9). El material de partida (1) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (2), donde R^3 y R^4 son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (3). El derivado de ácido borónico (2) puede tomar la forma de un ácido borónico (donde R es H) o de un éster de ácido borónico, por ejemplo, de un éster isopropílico (donde R es $-CH(CH_3)_2$), preferiblemente de un éster derivado de pinacol donde el intermediario en forma de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$).

Esta reacción de unión es catalizada con catalizadores a base de paladio, por ejemplo, a base de Pd(0), como es el caso de la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), o a base de Pd(II), como es el caso de la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$), el acetato de paladio(II) y

trifenilfosfina o el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio ($Pd(dppf)Cl_2$).

La reacción preferiblemente se lleva a cabo en una mezcla de un solvente como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio, el bicarbonato de sodio o el fosfato de potasio (puede hallarse una revisión en D. G. Hall, Boronic Acids, 2005, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, y en las referencias que se citan en esta publicación).

La reacción se pone en práctica a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20ºC) y el punto de ebullición del solvente empleado. También es posible llevar a cabo la reacción a una temperatura superior al punto de ebullición, mediante el uso de tubos a presión y un horno de microondas. La reacción preferiblemente se completa después de un período de entre 1 y 36 horas.

En el segundo paso, se convierte un compuesto de fórmula (3) en un compuesto de fórmula (4). Esta reacción puede basarse en una reacción de unión transversal C-N catalizada con paladio (pueden hallarse descripciones de las reacciones de unión transversales C-N, por ejemplo, en (a) L. Jiang y S. L., Buchwald,

Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2a edición, editado por A. de Meijere y F. Diederich, Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

En este paso, se prefiere el uso de bis(trimetilsilil)amida de litio, tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-bifenilo en THF. Las reacciones preferiblemente se ponen en práctica en una atmósfera de argón, en un baño de aceite a 60ºC durante 3-24 horas.

En el tercer paso, se convierte un compuesto de fórmula (4) en un compuesto de fórmula (5), por medio de la escisión del éter metílico que comprende.

En este paso, se prefiere el uso de tribromuro de boro en DCM. Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo durante 1-24 horas, a una temperatura que varía entre 0ºC y la temperatura ambiente.

En el cuarto paso, se une un compuesto de fórmula (5) a un compuesto de fórmula (6), donde R^1, R^2 y L son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (7). Esta reacción puede basarse en una reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, (a) K. C. K, Swamy et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2551).

En este paso, se prefiere el uso de azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en THF. Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo durante 1–24 horas, a una temperatura que varía entre 0ºC y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (6) pueden prepararse como se describe en el esquema 2 más adelante.

En el quinto paso, se convierte un compuesto de fórmula (7) en un macrociclo de fórmula (8). Esta reacción de ciclado puede basarse en una reacción de unión transversal C–N catalizada con paladio (pueden hallarse descripciones de las reacciones de unión transversales C–N, por ejemplo, en (a) L. Jiang y S. L., Buchwald, Metal–Catalyzed Cross–Coupling Reactions, 2a edición, editado por A. de Meijere y F. Diederich, Wiley–VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

En este paso, se prefiere el uso de un aducto de éter metilterbutílico de cloro(2–diciclohexilfosfino–2',4',6'–tri–iso–propil–1,1'–bifenil)[2–(2–aminoetil)fenil]paladio(II), 2–(diciclohexilfosfino)–2',4',6'–triisopropil–bifenilo como catalizador y ligando y un carbonato alcalino o un fosfato alcalino, que preferiblemente es el fosfato de potasio, como base, en una mezcla de un alquilbenceno C_1-C_3 y un solvente basado en una carboxamida, que preferiblemente

toma la forma de una mezcla de tolueno y NMP, como solvente. Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo en una atmósfera de argón durante 2-24 horas, en un horno de microondas o en un baño de aceite a 100-130ºC.

Por medio de la oxidación del tioéter de fórmula (8), puede obtenerse el sulfóxido de fórmula (9) correspondiente. La oxidación puede llevarse a cabo de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, (a) M. H. Ali et al., Synthesis, 1997, 764; (b) M. C. Carreno, Chem. Rev., 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al., Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6, 225; (d) N. Khiar et al., Chem. Rev., 2003, 103, 3651).

En este paso, se prefiere el uso de ácido periódico y cloruro de hierro(III).

Por medio de la iminación del sulfóxido de fórmula (9), puede obtenerse la sulfoximina no sustituida de fórmula (10) correspondiente. En este paso, se prefiere el uso de azida de sodio y ácido sulfúrico en triclorometano o DCM a 45ºC (véase, por ejemplo, (a) H. R. Bentley et al., J. Chem. Soc., 1952, 1572; (b) C. R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6594; (c) Satzinger et al., Angew. Chem., 1971, 83, 83).

Las sulfoximinas N-protegidas de fórmula (10) (donde R^5 es H) pueden convertirse nuevamente en los

derivados N-funcionalizados de fórmula (11). Puede recurrirse a diversos métodos para preparar las sulfoximinas N-funcionalizadas por medio de la funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

- Alquilación: véase por ejemplo: a) U. Lücking et al., US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm et al., Synthesis 2009, 10, 1601.
- Acilación: véase por ejemplo: a) C. Bolm et al., Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm et al., Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm et al., Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Arilación: véase por ejemplo: a) C. Bolm et al., Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm et al., Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lücking et al., WO 2007/71455.
- Reacción con isocianatos: véase por ejemplo: a) V.J. Bauer et al., J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark et al., Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lücking et al., US2007/0191393.
- Reacción con sulfonilcloruros: véase por ejemplo: a) D.J. Cram et al., J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al., J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig

et al., Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking et al., US2007/191393.

- Reacción con cloroformiatos: véase por ejemplo: a) P.B. Kirby et al., DE2129678; b) D.J. Cram et al., J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al., Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking et al., WO 2005/37800.

- Reacción con bromocianato: véase por ejemplo: a) D.T. Sauer et al., Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; b) C. Bolm et al., Org. Lett. 2007, 9, 2951; c) U. Lücking et al., WO 2011/29537.

Los tioéteres de fórmula (8) también pueden ser oxidados para obtener las sulfonas de fórmula (12) correspondientes. La oxidación puede realizarse de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Sammond et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3519).

Los compuestos de fórmula (6), donde R^1, R^2 y L son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse según se indica el esquema 2, por ejemplo, a partir de un derivado de ácido 2,6-dicloroisonicotínico de fórmula (13), donde R^2 es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), el cual es reducido por medio de un

procedimiento apropiado para obtener el piridinmetanol de fórmula (14) correspondiente. En este paso, se prefiere el uso de un complejo 1:1 formado por sulfanodiildimetano y borano en tetrahidrofurano.

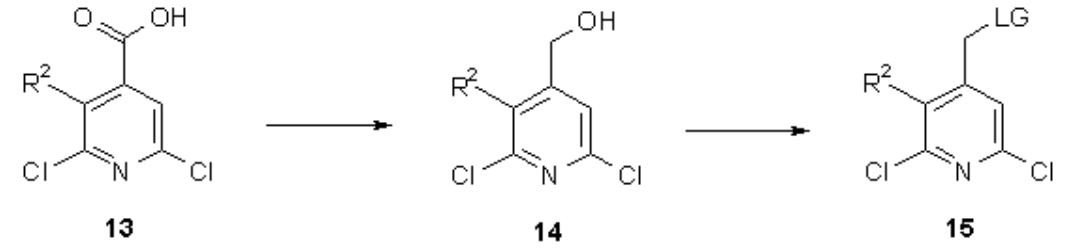
Los derivados del ácido isonicotínico de fórmula (13) y sus ésteres han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica y suelen estar disponibles en el ámbito comercial.

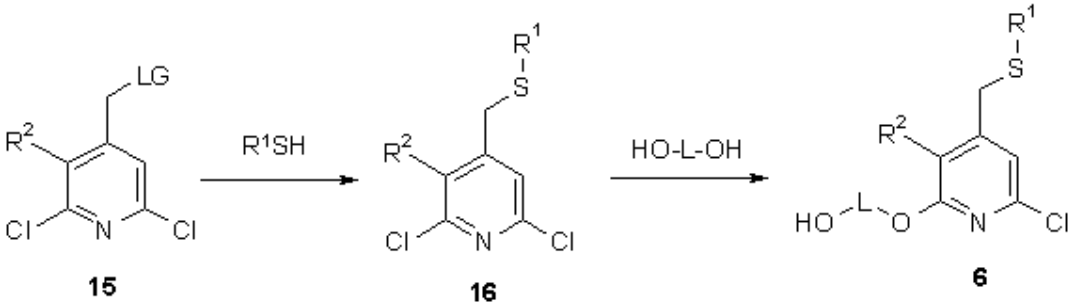
En el segundo paso, el piridinmetanol de fórmula (14) se hace reaccionar de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (15), donde LG representa un grupo saliente, tal como el cloro, el bromo, el iodo o un grupo alquilo C_1-C_4-$S(=O)_2O$, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo. Las conversiones de este tipo han de resultar conocidas para aquellos versados en la técnica; en este paso, se prefiere el uso de cloruro de metanosulfonilo en presencia de trietilamina como base, en diclorometano como solvente, de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (15) donde LG representa un metanosulfoniloxio.

En el tercer paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (15) con un tiol de fórmula R^1-SH, donde R^1 es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), de manera tal de obtener un

derivado de tioéter de fórmula (16). Los tioles que responden a la fórmula R^1–SH han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica y están disponibles en el ámbito comercial en una amplia variedad.

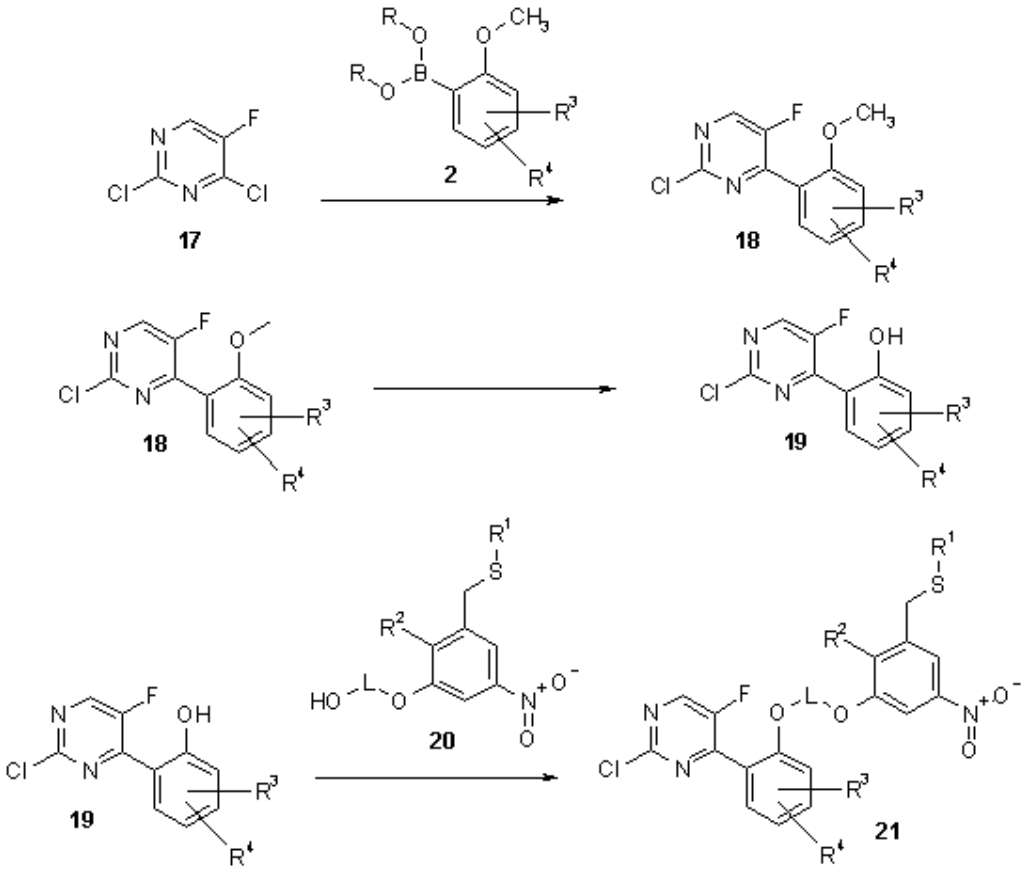
En el cuarto paso, se hace reaccionar un derivado de tioéter de fórmula (16) con un anión formado in situ a partir de un diol de fórmula HO–L–OH, donde L es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), y un metal alcalino, que preferiblemente es el sodio, en tetrahidrofurano como solvente, de manera tal de obtener los compuestos intermedios de fórmula (6), los cuales pueden someterse a un procesamiento adicional, según se describe en los esquemas 1b y 1c.



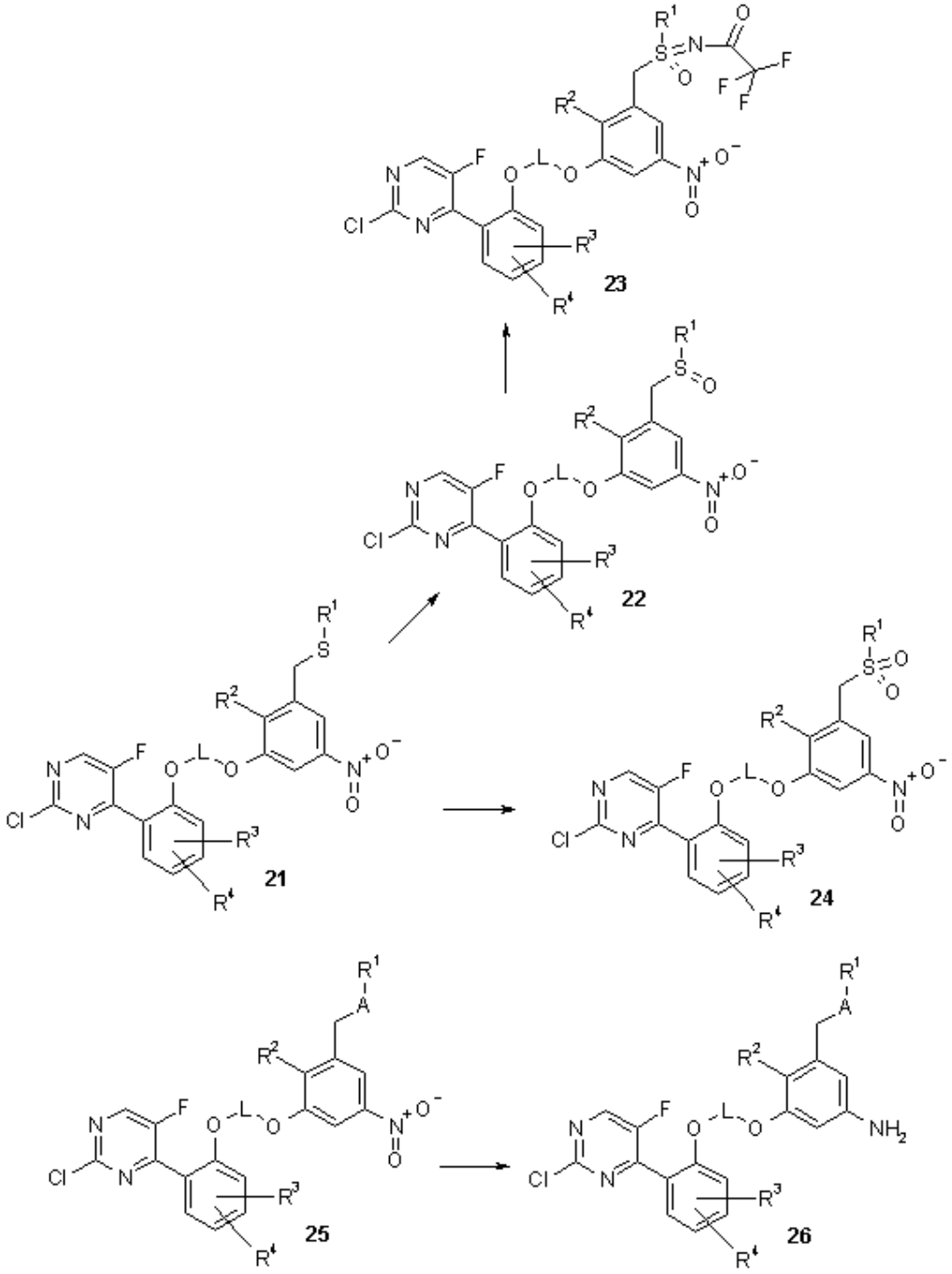


Esquema 2

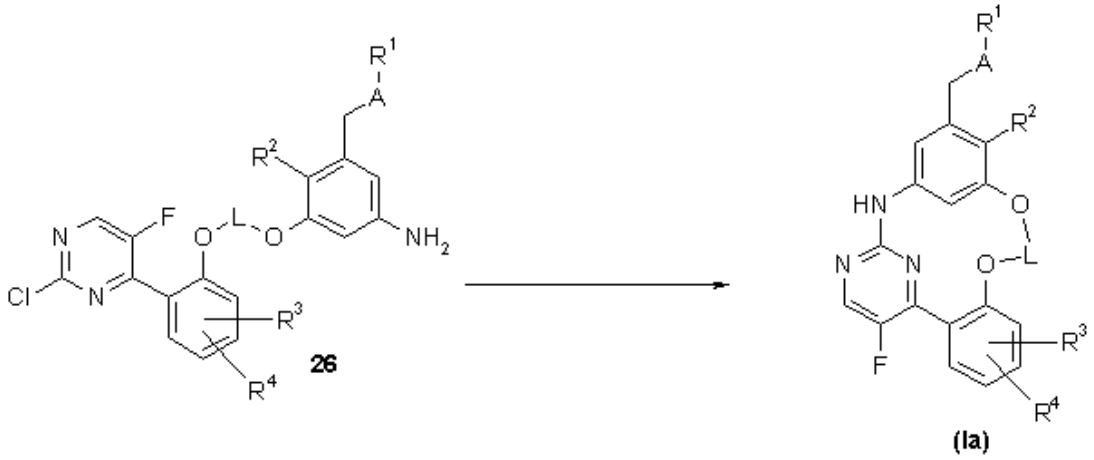
La síntesis de los derivados de pirimidina de fórmula (Ia), que constituyen otro subconjunto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, preferiblemente se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos generales que se detallan en los esquemas 3a, 3b y 3c.



Esquema 3a



Esquema 3b



Esquema 3c

En los esquemas 3a, 3b y 3c, donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se describe la preparación de los compuestos del tipo de las pirimidinas de la fórmula general (I) a partir de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidinas (CAS Nº 2927-71-1, 17). El material de partida (17) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (2), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (18). El derivado de ácido borónico (2) puede tomar la forma de un ácido borónico (donde R es H) o de un éster de ácido borónico, por ejemplo, de un éster isopropílico (donde R es $-CH(CH_3)_2$), preferiblemente de un éster derivado de pinacol donde el intermediario en forma de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (donde R-R es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2$). Los ácidos borónicos y sus ésteres están

disponibles en el ámbito comercial y han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica; véase, por ejemplo D. G. Hall, Boronic Acids, 2005, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, y las referencias que se citan en esta publicación.

Esta reacción de unión es catalizada con catalizadores a base de paladio, por ejemplo, a base de Pd(0), como es el caso de la tetrakis(trifenilfosfina) de paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) o la tris(dibencilidenacetona) de di-paladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), o a base de Pd(II), como es el caso de la diclorobis(trifenilfosfina) de paladio(II) ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$), el acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio ($Pd(dppf)Cl_2$).

La reacción preferiblemente se lleva a cabo en una mezcla de un solvente como el 1,2-dimetoxietano, el dioxano, la DMF, el DME, el THF o el isopropanol y agua, en presencia de una base como el carbonato de potasio acuoso, el bicarbonato de sodio acuoso o el fosfato de potasio.

La reacción se pone en práctica a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente (20ºC) y el punto de ebullición del solvente. También es posible llevar a cabo la reacción a una temperatura superior al

punto de ebullición, mediante el uso de tubos a presión y un horno de microondas (puede hallarse una revisión en D. G. Hall, Boronic Acids, 2005, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8, y en las referencias que se citan en esta publicación).

La reacción preferiblemente se completa después de un período de entre 1 y 36 horas.

En el segundo paso, se convierte un compuesto de fórmula (18) en un compuesto de fórmula (19).

En este paso, se prefiere el uso de tribromuro de boro en DCM. Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo durante 1-24 horas, a una temperatura que varía entre 0ºC y la temperatura ambiente.

En el tercer paso, se une un compuesto de fórmula (19) y un compuesto de fórmula (20), de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (21). Esta reacción puede basarse en una reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, (a) K. C. K, Swamy et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2551).

Los compuestos de fórmula (20) pueden prepararse como se describe en el esquema 5 más adelante.

Por medio de la oxidación del tioéter de fórmula (21), puede obtenerse el sulfóxido de fórmula (22) correspondiente. La oxidación puede llevarse a cabo de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por

ejemplo, (a) M. H. Ali et al., Synthesis, 1997, 764; (b) M. C. Carreno, Chem. Rev., 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al., Org. Proc. Res. Dev., 2002, 6, 225; (d) N. Khiar et al., Chem. Rev., 2003, 103, 3651).

En este paso, se prefiere el uso de ácido periódico y cloruro de hierro(III).

Por medio de la iminación catalizada con rodio de los sulfóxidos de fórmula (22), pueden obtenerse las N-trifluoroacetamida sulfoximinas de fórmula (23) correspondientes (véase, por ejemplo, Bolm et al., Org. Lett., 2004, 6, 1305).

Los tioéteres de fórmula (21) también pueden ser oxidados para obtener las sulfonas de fórmula (24) correspondientes. La oxidación puede realizarse de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, Sammond et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3519).

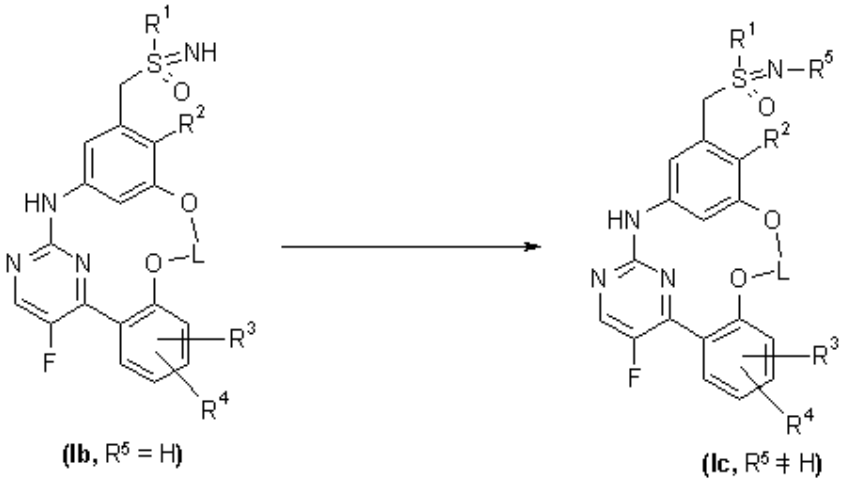
Los compuestos de fórmula (25), donde R^1, R^2 y L son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención (las fórmulas (21), (22), (23) y (24) que se representan en la presente constituyen subconjuntos de fórmula (25)), pueden reducirse de manera tal de obtener las anilinas de fórmula (26). La reducción puede llevarse a cabo de manera análoga a

procedimientos conocidos (véase, por ejemplo, (a) Sammond et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3519; (b) R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989, 411-415). En este paso, se prefiere el uso de cloruro de titanio (III) en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso y tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (26), donde R^1, R^2, R^3, R^4, L y A son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, pueden convertirse en los macrociclos de fórmula (I). Esta reacción de ciclado puede basarse en una reacción de unión transversal C-N catalizada con paladio (pueden hallarse descripciones de las reacciones de unión transversales C-N, por ejemplo, en (a) L. Jiang y S. L., Buchwald, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2a edición, editado por A. de Meijere y F. Diederich, Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

En este paso, se prefiere el uso de un aducto de éter metilterbutílico de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-bifenilo como catalizador y ligando y un carbonato alcalino o un fosfato alcalino,

que preferiblemente es el fosfato de potasio, como base, en una mezcla de un alquilbenceno C_1-C_3 y un solvente basado en una carboxamida, que preferiblemente toma la forma de una mezcla de tolueno y NMP, como solvente. Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo en una atmósfera de argón durante 2-24 horas, en un horno de microondas o en un baño de aceite a 100-130ºC.



Esquema 4

En el esquema 4, donde R^1, R^2, R^3, R^4 y L son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se describe la preparación de los compuestos del tipo de las sulfoximinas N-sustituidas de la fórmula general (I) a partir de compuestos del tipo de las sulfoximina sin sustituciones en el N.

Las sulfoximinas N-protegidas de fórmula (Ib) (donde R^5 es H) pueden convertirse nuevamente en los

derivados N-funcionalizados de fórmula (Ic). Las fórmulas (Ib) y (Ic) constituyen subconjuntos de la fórmula gereral (I). Puede recurrirse a diversos métodos para preparar las sulfoximinas N-funcionalizadas por medio de la funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

- una alquilación: véase, por ejemplo, (a) U. Lücking et al., US 2007/0232632; (b) C. R. Johnson, J. Org. Chem., 1993, 58, 1922; (c) C. Bolm et al., Synthesis, 2009, 10, 1601;
- una acilación: véase, por ejemplo, (a) C. Bolm et al., Chem. Europ. J., 2004, 10, 2942; (b) C. Bolm et al., Synthesis, 2002, 7, 879; (c) C. Bolm et al., Chem. Europ. J., 2001, 7, 1118;
- una arilación: véase, por ejemplo, (a) C. Bolm et al., Tet. Lett., 1998, 39, 5731; (b) C. Bolm et al., J. Org. Chem., 2000, 65, 169; (c) C. Bolm et al., Synthesis, 2000, 7, 911; (d) C. Bolm et al., J. Org. Chem., 2005, 70, 2346; (e) U. Lücking et al., WO 2007/71455;
- una reacción con isocianatos: véase, por ejemplo, (a) V. J. Bauer et al., J. Org. Chem., 1966, 31, 3440; (b) C. R. Johnson et al., J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 6594; (c) S. Allenmark et al., Acta Chem. Scand. Ser. B, 1983, 325; (d) U. Lücking et al., US 2007/0191393;

- una reacción con cloruros de sulfonilo: véase, por ejemplo, (a) D. J. Cram et al., J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 7369; (b) C. R. Johnson et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 4136; (c) A. C. Barnes, J. Med. Chem., 1979, 22, 418; (d) D. Craig et al., Tet., 1995, 51, 6071; (e) U. Lücking et al., US 2007/191393;
- una reacción con cloroformiatos: véase, por ejemplo, (a) P. B. Kirby et al., DE 2129678; (b) D. J. Cram et al., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 2183; (c) P. Stoss et al., Chem. Ber., 1978, 111, 1453; (d) U. Lücking et al., WO 2005/37800;
- una reacción con bromocianatos: véase, por ejemplo, (a) D. T. Sauer et al., Inorganic Chemistry, 1972, 11, 238; (b) C. Bolm et al., Org. Lett., 2007, 9, 2951; (c) U. Lücking et al., WO 2011/29537.

Los compuestos de fórmula (20), donde R^1, R^2 y L son como se los ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, pueden prepararse según se indica en el esquema 5, por ejemplo, a partir de un derivado del alcohol bencílico de fórmula (27), donde R^2 es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), el cual se hace reaccionar de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (28), donde LG representa un grupo saliente como el cloro, el bromo,

el iodo o un grupo alquilo C_1-C_4-$S(=O)_2O$, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo. Las conversiones de este tipo han de resultar conocidas para aquellos versados en la técnica; en este paso, se prefiere el uso de cloruro de tionilo en N,N-dimetilformamida (DMF) como solvente, de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (28) donde LG representa cloro.

Los derivados del alcohol bencílico de fórmula (27), sus ácidos carboxílicos y sus ésteres han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica, y en determinados casos, se encuentran disponibles en el ámbito comercial.

En el segundo paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (28) con un tiol de fórmula R^1-SH, donde R^1 es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I), de manera tal de obtener un derivado de tioéter de fórmula (29). Los tioles que responden a la fórmula R^1-SH han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica y están disponibles en el ámbito comercial en una amplia variedad.

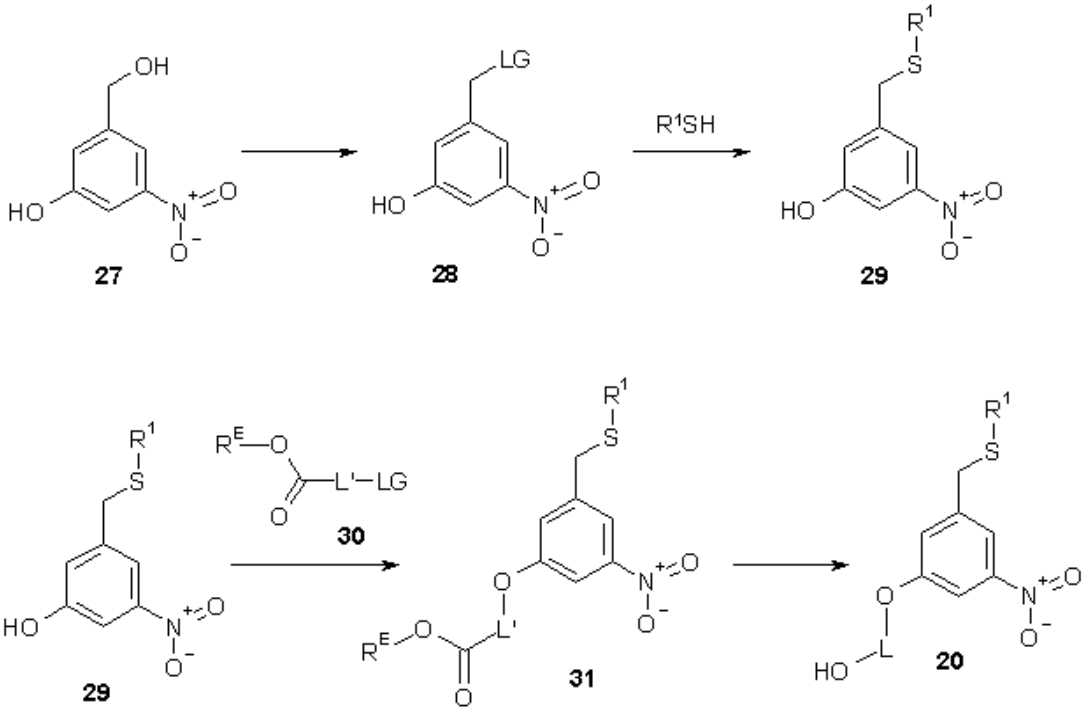
En el tercer paso, se hace reaccionar un derivado de tioéter de fórmula (29) con un éster carboxílico de fórmula (30), donde L’ representa un grupo alquileno

C_1-C_5, que comprende un átomo de carbono menos que el grupo L correspondiente en la fórmula (31), R^E representa un grupo alquilo C_1-C_4 y LG representa un grupo saliente, tal como el cloro, el bromo, el iodo o un grupo alquilo C_1-C_4-$S(=O)_2O$, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo, en presencia de una base, tal como un carbonato alcalino, que preferiblemente es el carbonato de potasio, en N,N-dimetilformamida (DMF) como solvente, de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (31).

En el cuarto paso, puede reducirse un éster de fórmula (31) con un agente reductor como el hidruro de litio y aluminio o el hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), en un éter, que preferiblemente es el tetrahidrofurano, como solvente, de manera tal de obtener un compuesto de fórmula (20), el cual pueden ser sometido a un procesamiento adicional, según se describe en los esquemas 3a, 3b y 3c.

Como alternativa, el derivado de tioéter de fórmula (29) puede ser convertido directamente en un compuesto de fórmula (20) si se lo hace reaccionar con un compuesto de fórmula HO-L-LG, donde L es como se lo ha definido para el compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención y LG representa un

grupo saliente como el cloro, el bromo, el iodo o un grupo alquilo C_1-C_4-$S(=O)_2O$, trifluorometanosulfoniloxilo, bencenosulfoniloxilo o paratoluenosulfoniloxilo, en lugar de un compuesto de fórmula (30), en presencia de una base, tal como un carbonato alcalino, que preferiblemente es el carbonato de potasio, en N,N-dimetilformamida (DMF) como solvente.



Esquema 5

Abreviaturas que se emplean en la descripción de las reacciones químicas y en los ejemplos

Br: amplio (en una señal en una RMN del ^1H); $CDCl_3$: cloroformo deuterado; cHex: ciclohexano; DCE: dicloroetano; d: doblete (en una señal en una RMN del

^{1}H); DCM: diclorometano; DIPEA: diisopropiletilamina; DMAP: 4-N,N-dimetilaminopiridina; DME: 1,2-dimetoxietano; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetil sulfóxido; ES: electronebulización; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; h: hora(s); RMN del ^{1}H: espectroscopia de resonancia magnética nuclear del protón; HPLC: cromatografía líquida con un desempeño elevado; iPrOH: isopropanol; m: multiplete (en una señal en una RMN del ^{1}H); mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; min: minuto(s); MS: espectrometría de masa; MTBE: éter metil terbutílico; NMP: N-metilpirrolidin-2-ona; RMN: resonancia magnética nuclear; Pd(dppf)Cl_2: un complejo formado por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorometano; q: cuarteto (en una señal en una RMN del ^{1}H); quin: quinteto (en una señal en una RMN del ^{1}H); rac: racémico; RT: temperatura ambiente; s: singlete (en una señal en una RMN del ^{1}H); sat. aq.: acuoso y saturado; SiO^2: gel de sílice; t: triplete (en una señal en una RMN del ^{1}H); TFA: ácido trifluoroacético; TFAA: anhídrido trifluoroacético; THF: tetrahidrofurano; UV: ultravioleta.

Nomenclatura química

Los nombres de la IUPAC que se emplean en los ejemplos se generaron usando el programa informático ACD/Name versión 12.01, de ACD LABS.

Estequiometría de las sales

En la presente, particularmente en la sección experimental, cuando en el contexto de la síntesis de los productos intermedios y de los compuestos que se proveen a modo de ejemplo en la presente invención se indica que un compuesto toma la forma de una sal con una base o con un ácido, ha de interpretarse que la composición estequiométrica exacta de la sal, tal cual se la obtiene con el proceso de preparación y/o de purificación en cuestión, es desconocida en la mayoría de los casos.

A menos que se indique lo contrario, los modificadores aplicados a los nombres químicos o a las fórmulas estructurales, tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal de sodio", "x HCl", "x CF_3COOH" o "x Na^+", no han de ser interpretados como una especificación estequiométrica, sino únicamente como una referencia a una forma de sal.

Esto se aplica de manera análoga a los casos en los cuales la síntesis de los productos intermedios, de los compuestos que se proveen a modo de ejemplo en la presente invención o de sus sales, a través de los

procesos de preparación y/o de purificación que se describen, da como resultado una forma solvatada, tal como una forma hidratada, con una composición estequiométrica desconocida (de definírsela).

Métodos de HPLC

Método 1 (HPLC preparativa)

Como instrumento, se empleó una bomba binaria Abimed/Gilson 305/306 con una velocidad de flujo de 0-100 ml/minuto y un módulo manométrico 806, un detector UV Knauer K-2501, un recolector de fracciones ISCO Foxy 200, el programa informático SCPA PrepCon 5 y una columna C18 Chromatorex, de 10 µm y 125 mm x 30 mm. La fase móvil A fue agua con 0,05% de TFA, la fase móvil B fue acetonitrilo con 0,05% de TFA. El gradiente inicialmente comprendió entre 10% de B y 50% de B, luego comprendió una fase isocrática con 50% de B y finalmente comprendió entre 50% de B y 80% de B. La velocidad del flujo fue de 50 ml/minuto. La temperatura de la columna fue la temperatura ambiente. La detección UV se realizó a 210 nm.

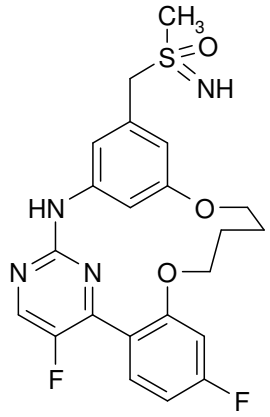
Método 2 (HPLC preparativa)

Como instrumento, se empleó una bomba binaria Abimed/Gilson 305/306 con una velocidad de flujo de 0-100 ml/minuto y un módulo manométrico 806, un detector UV Knauer K-2501, un recolector de fracciones ISCO Foxy

200, el programa informático SCPA PrepCon 5 y una columna C18 Kromasil-100A, de 5 µm y 125 mm x 20 mm. La fase móvil A fue agua con 0,05% de TFA, la fase móvil B fue acetonitrilo con 0,05% de TFA. El gradiente inicialmente comprendió entre 15% de B y 50% de B, luego comprendió una fase isocrática con 50% de B y finalmente comprendió entre 50% de B y 80% de B. La velocidad del flujo fue de 25 ml/minuto. La temperatura de la columna fue la temperatura ambiente. La detección UV se realizó a 210 nm.

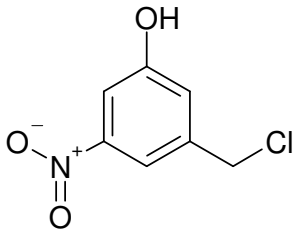
Ejemplo 1:

(rac)- 16,20-Difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino



Preparación del Intermediario 1.1:

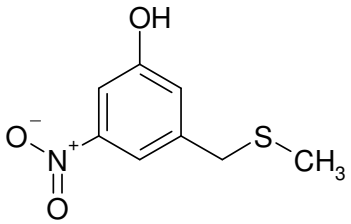
3-(Clorometil)-5-nitrofenol



Se agregó cloruro de tionilo (84,0 g; 712 mmol) por goteo a una solución agitada de 3-(hidroximetil)-5-nitrofenol (60,0 g; 355 mmol; Nro. CAS 180628-74-4 adquirido de *Struchem*) en DMF (1200 mL) a 0℃. La mezcla se agitó a 10℃ durante 3 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y se concentró para dar el producto crudo (60,0 g, 320 mmol) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 1.2:

3-[(Metilsulfanil)metil]-5-nitrofenol



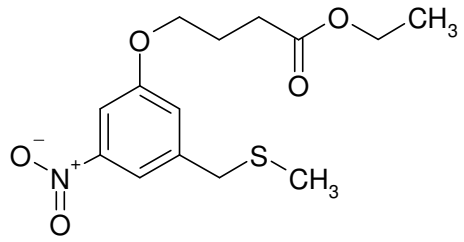
A una solución de 3-(clorometil)-5-nitrofenol crudo (60,0 g; 320 mmol) en acetona (600 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución acuosa de tiometóxido de sodio (21%, 180 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de agregar más solución acuosa de tiometóxido de sodio (21%, 180

mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Finalmente, se agregó más solución acuosa de tiometóxido de sodio (21%, 90 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El lote se diluyó con acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (pentano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado (60,0 g, 302 mmol).

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,71 (1H), 7,57(1H), 7,15 (1H), 3,66 (2H), 1,99 (3H).

Preparación del Intermediario 1.3:

4-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butanoato de etilo



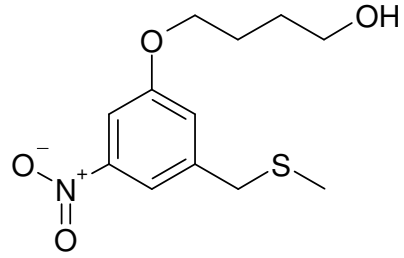
Se agregó 4-bromobutanoato de etilo (15,8 g; 81 mmol) por goteo a una mezcla agitada de 3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenol (15,0 g; 75 mmol) y carbonato de potasio (12,5 g; 90 mmol) en DMF (150 mL) a 0℃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se

extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y se concentró para dar el producto crudo (17,6 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 7,74 (1H), 7,53 (1H), 7,30 (1H), 4,03 (3H), 3,75 (2H), 3,50 (1H), 2,42 (3H), 1,99 (1H), 1,92 (3H), 1,14 (3H).

Preparación del Intermediario 1.4:

4-{3-[(Metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butan-1-ol

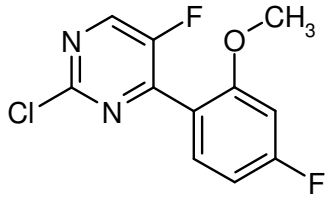


Una solución de DIBAL en hexano (1N; 176 mL) se agregó por goteo a una solución agitada de 4-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butanoato de etilo crudo (17,6 g) en THF seco (400 mL) a -25℃. La mezcla se agitó a 0℃ durante 150 minutos. Se agregó agua (200 mL) por goteo, la mezcla se acidificó con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1N) hasta pH 4-5 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (pentano / acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para dar el producto deseado (14,0 g, 51,7 mmol)

^{1}H RMN (300MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 7,71 (1H), 7,50 (1H), 7,28 (1H), 4,43 (1H), 4,03 (2H), 3,73 (2H), 3,43 (2H), 1,92 (3H), 1,74 (2H), 1,54 (2H).

Preparación del Intermediario 1.5:

2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina

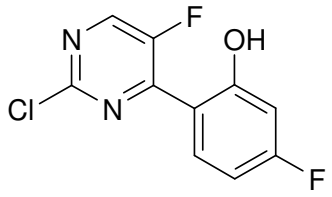


Un lote con 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (200 mg; 1,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (224 mg; 1,31 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (138 mg; 0,12 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,6 ml) y solución de carbonato de potasio 2M (1,8 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó bajo una atmósfera de argón durante 16 horas a 90°C. Luego de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (106 mg; 0,41 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,47 (1H), 7,51 (1H), 6,82 (1H), 6,73 (1H), 3,85 (3H).

Preparación del Intermediario 1.6:

2-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenol

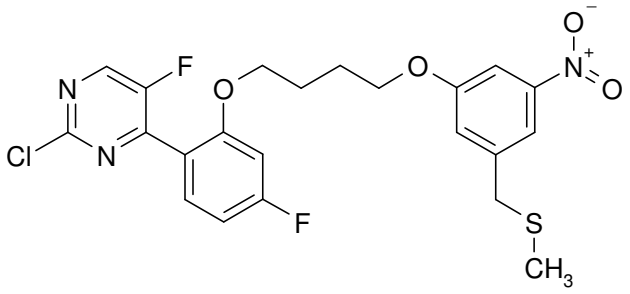


Una solución de tribromuro de boro en DCM (1M; 43,3 mL; 47,1 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se agregó por goteo a una solución agitada de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (2,00 g; 7,79 mmol) en DCM (189 mL) a 0°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente agitando durante la noche. La mezcla se diluyó cuidadosamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio bajo agitación a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó cloruro de sodio sólido y la mezcla se filtró usando un filtro Whatman. La fase orgánica se concentró para dar el producto crudo (1,85 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 10,80 (1H), 8,90 (1H), 7,50 (1H), 6,83 (1H), 6,78 (1H).

Preparación del Intermediario 1.7:

2-Cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butoxi)fenil]pirimidina

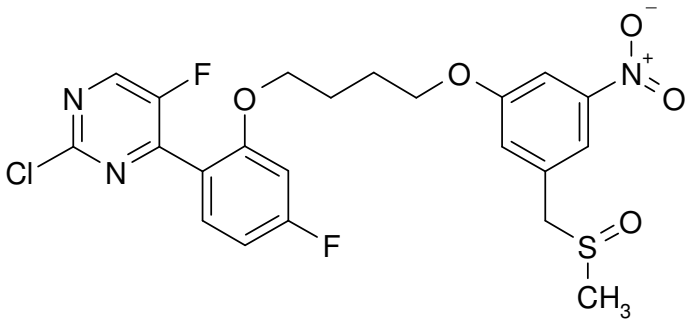


Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 mL; 2,06 mmol) en THF (1,6 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 4-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butan-1-ol (511 mg; 1,88 mmol), 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenol (500 mg; 2,06 mmol) y trifenilfosfina (541 mg; 2,06 mmol) en THF (8,1 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (579 mg; 1,11 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 8,87 (1H), 7,77 (1H), 7,54 (2H), 7,31 (1H), 7,16 (1H), 6,97 (1H), 4,14 (2H), 4,08 (2H), 3,78 (2H), 1,95 (3H), 1,79 (4H).

<u>Preparación del Intermediario 1.8</u>:

(rac)-2-Cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrofenoxi}butoxi)fenil]pirimidina

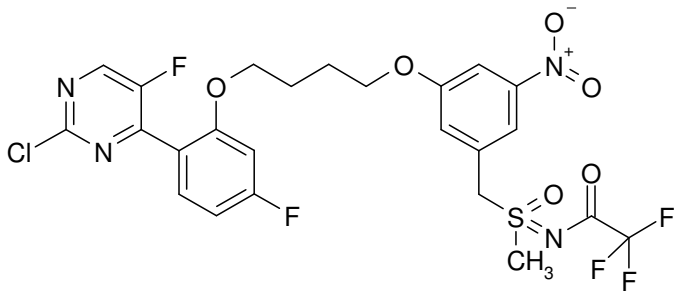


Se agregó cloruro de hierro(III) (5 mg; 0,03 mmol) a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}butoxi)fenil]pirimidina (545 mg; 1,10 mmol) en acetonitrilo (27 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lote se enfrió a 0°C y se agregó ácido periódico (268 mg; 1,18 mmol) bajo agitación en una porción. Luego de 10 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de agregarse a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (1527 mg; 6,15 mmol) en agua helada (32 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo dos veces con THF y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo (636 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,50 (1H), 7,77 (1H), 7,72 (1H), 7,54 (1H), 7,20 (1H), 6,84 (1H), 6,76 (1H), 4,08 (5H), 3,92 (1H), 2,57 (3H), 1,96 (4H).

Preparación del Intermediario 1.9:

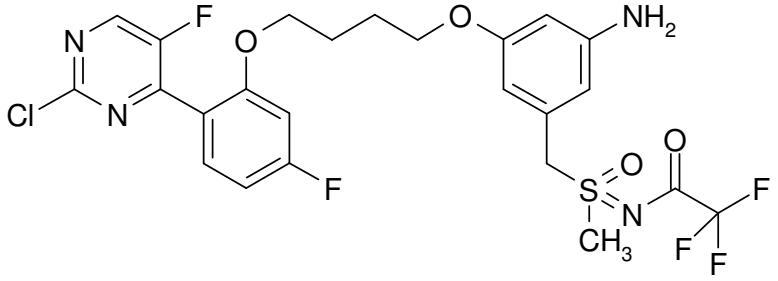
(rac)-N-[(3-{4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]butoxi}-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



A una suspensión de (rac)-2-cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrofenoxi}butoxi)fenil]pirimidina cruda (330 mg; 0,65 mmol), trifluoroacetamida (146 mg; 1,29 mmol), óxido de magnesio (104 mg; 2,58 mmol) y dímero de acetato de rodio(II) (7 mg; 0,02 mmol) en DCM (4,8 mL) se agregó diacetato de iodobenceno (311 mg; 0,97 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (340 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 1.10:

(rac)-N-[(3-amino-5-{4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]butoxi}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se agregó una solución de cloruro de titanio(III) (aprox. 15% en ácido clorhídrico aprox. 10%, 7,1 mL; Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de (rac)-N-[(3-{4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]butoxi}-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (640 mg; 1,03 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 3 horas. Mediante la adición de carbonato de sodio sólido el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 6. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo/THF 1:1. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano/acetato de etilo 80%) para dar el producto deseado (176 mg; 0,30 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,47 (1H), 7,54 (1H), 6,84 (1H), 6,74 (1H), 6,30 (2H), 6,24 (1H), 4,67 (1H), 4,58 (1H), 4,11 (2H), 3,93 (2H), 3,83 (2H), 3,17 (3H), 1,90 (4H).

Preparación del producto final:

Una mezcla de (rac)-N-[(3-amino-5-{4-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]butoxi}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (143 mg; 0,24 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (20 mg; 0,02 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (11 mg; 0,02 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (256 mg; 1,21 mmol) en tolueno (18,0 ml) y NMP (2,2 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 3 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con THF y acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (25 mg; 0,05 mmol).

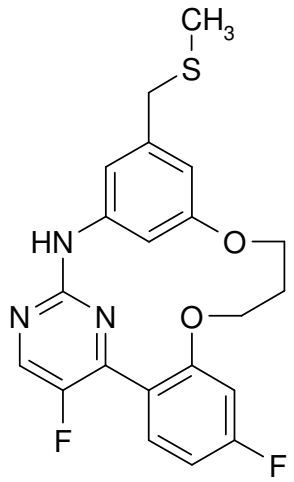
Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100		
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm		
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)		
	B = MeCN		
Gradiente:	0,5 min entrada (18% B, 25 a 50 mL/min); 0,5 – 5,5 min 37–39% B		
Flujo:	70 mL/min		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Solución:	216 mg / 2,2 mL DMSO		
Inyección:	6 x 0,37 mL		
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm		
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z		
	Tiempo de retención en min	*Pureza en %*	*Cantidad en mg*
	4,5 – 4,8	99	25

^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6, 300K) δ = 9,73 (1H), 8,63 (1H), 7,97 (1H), 7,38 (1H), 7,13 (1H), 6,86 (1H), 6,68

(1H), 6,50 (1H), 4,26 (2H), 4,22 (2H), 4,13 (2H), 3,51 (1H), 2,80 (3H), 2,11 (4H).

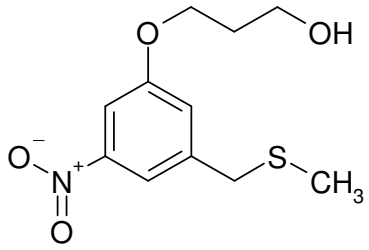
Ejemplo 2:

15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Preparación del Intermediario 2.1:

3-{3-[(Metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}propan-1-ol



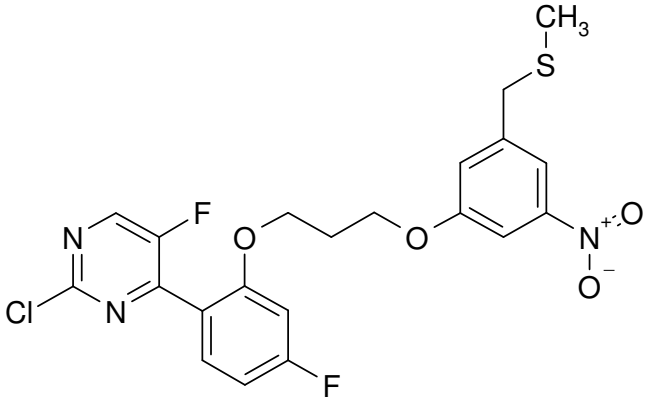
El Intermediario 2.1 se preparó a partir de 3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenol (véase el Intermediario 1.2) bajo condiciones similares a las descritas en el protocolo de preparación del

Intermediario 1.3, usando 3-bromopropan-1-ol en lugar de 4-bromobutanoato de etilo.

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,72 (1H), 7,54 (1H), 7,13 (1H), 4,08 (2H), 3,85 (2H), 3,78 (2H), 2,03 (2H), 1,98 (3H).

Preparación del Intermediario 2.2:

2-Cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(3-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}propoxi)fenil]pirimidina



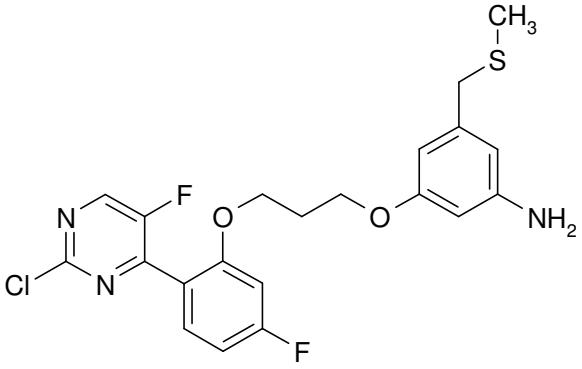
Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 mL; 2,06 mmol) en THF (1,6 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 3-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}propan-1-ol (484 mg; 1,88 mmol), 2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenol (500 mg; 2,06 mmol; véase el Intermediario 1.6) y trifenilfosfina (541 mg; 2,06 mmol) en THF (8,1 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 30%) para dar el producto deseado (570 mg; 1,18 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,50 (1H), 7,81 (1H), 7,63 (1H), 7,54 (1H), 7,21 (1H), 6,85 (1H), 6,80 (1H), 4,26 (2H), 4,17 (2H), 3,72 (2H), 2,29 (2H), 2,04 (3H).

Preparación del Intermediario 2.3:

3-{3-[2-(2-Cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}-5-[(metilsulfanil)metil]anilina



Se agregó una solución de cloruro de titanio(III) (aprox. 15% en ácido clorhídrico aprox. 10%, 8,2 mL; Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de 2-cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(3-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}propoxi)fenil]pirimidina (570 mg; 1,18 mmol) en THF (17 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 3 horas. Se agregó más solución de cloruro de titanio(III) (2,0 mL) y el lote se agitó durante una hora adicional. Mediante la adición de carbonato de sodio sólido el pH de la mezcla se ajustó

a aproximadamente 6. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo/THF 1:1. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo (552 mg) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,46 (1H), 7,54 (1H), 6,81 (2H), 6,28 (2H), 6,10 (1H), 4,23 (2H), 4,02 (2H), 3,56 (2H), 2,20 (2H), 2,03 (3H).

Preparación del producto final:

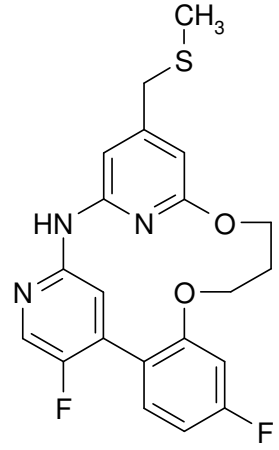
Una mezcla de 3-{3-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (549 mg; 1,22 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (100 mg; 0,12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (58 mg; 0,12 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (1289 mg; 6,07 mmol) en tolueno (91 ml) y NMP (11 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 3 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 10% a 65%) para dar el producto deseado (304 mg; 0,73 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,72 (1H), 8,40 (1H), 7,62 (1H), 7,25 (1H), 6,81 (2H), 6,51 (1H), 6,44 (1H), 4,37 (2H), 4,14 (2H), 3,62 (2H), 2,34 (2H), 2,04 (3H).

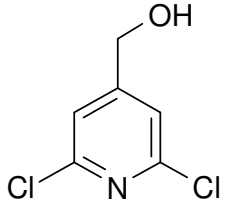
Ejemplo 3:

15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Preparación del Intermediario 3.1:

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



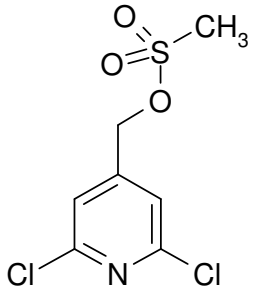
A una solución agitada ácido 2,6-dicloroisonicotínico (10,0 g, 52,1 mmol) en THF (300 mL) a 0°C se agregó una solución de sulfandiildimetano - borano (1:1) (16,0 g,

210,5 mmol) en THF. La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó MeOH (22 mL) cuidadosamente a la mezcla agitada enfriando con un baño de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1N, 100 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 7:1 a 3:1) para dar producto deseado (8,3 g; 46,6 mmol).

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,25 (2H); 4,72 (2H); 2,24 (1H).

Preparación del Intermediario 3.2:

metansulfonato de (2,6-dicloropiridin-4-il)metilo

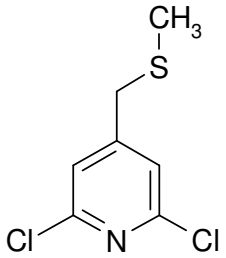


Se disolvió (2,6-dicloropiridin-4-il)metanol (1,0 g; 5,62 mmol) en DCM (20 mL) y se agregó trietilamina (1,0 g; 9,88 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de metansulfonilo (0,9 g, 7,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. Agregando una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1N), el valor del pH de la mezcla se ajustó a 3, antes de extraerse tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar el producto crudo (1,4 g) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 3.3:

2,6-Dicloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridina

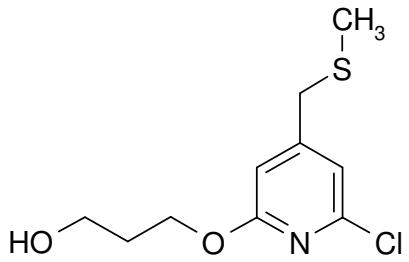


Se disolvió metansulfonato de (2,6-dicloropiridin-4-il)metilo (1,40 g; 5,47 mmol) en THF (20 mL) y se agregó una mezcla de tiometóxido de sodio y hidróxido de sodio (1/1 en peso, 0,70 g, 5 mmol, provista por Shanghai DEMO Medical Tech Co., Ltd). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 6:1 a 3:1) para dar el producto deseado (0,54 g; 2,60 mmol).

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,18 (2H), 3,55 (2H), 1,98 (3H).

Preparación del Intermediario 3.4:

3-({6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol

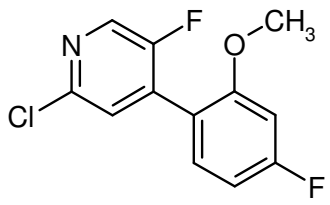


A una solución de 1,3-propanodiol (660 mg; 8,68 mmol) en THF (10 mL) se agregó sodio (33 mg; 1,43 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas. Luego de enfriar, se agregó 2,6-dicloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (300 mg, 1,44 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para dar el producto deseado (180 mg; 0,72 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,86 (1H), 6,56 (1H), 4,42 (2H), 3,71 (2H), 3,50 (2H), 3,27 (1H), 1,96 (5H).

Preparación del Intermediario 3.5:

2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina

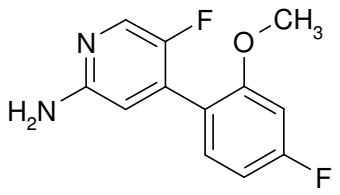


Un lote con 2-cloro-5-fluoro-4-iodopiridina (1000 mg; 3,88 mmol; APAC Pharmaceutical, LLC), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (660 mg; 3,88 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (449 mg; 0,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10,0 mL) y solución de carbonato de potasio 2 M (5,8 mL) se desgasificó usando argón. El lote se agitó bajo una atmósfera de argón durante 4 horas a 100 °C. Luego de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano a hexano / acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (947 mg; 3,70 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,27 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,83 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 3.6:

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina

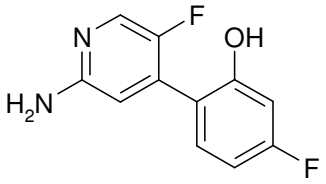


Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1M; 20,5 mL; 20,53 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se agregó a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridina (2,50 g; 9,78 mmol; véase el Intermediario 1.1), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,18 g; 0,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,19 g; 0,39 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en THF (16,3 mL) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a -40 °C y se agregó agua (10 ml). La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente bajo agitación, se agregó cloruro de sodio sólido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 60%) para dar el producto deseado (2,04 g; 8,64 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,95 (1H), 7,20 (1H), 6,72 (2H), 6,46 (1H), 4,33 (2H), 3,61 (3H).

Preparación del Intermediario 3.7:

2-(2-Amino-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluorofenol

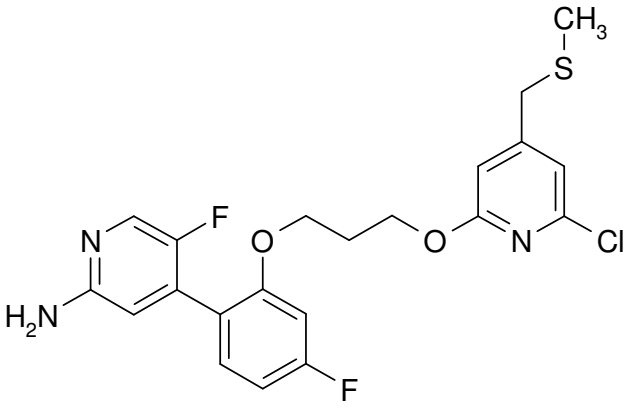


Una solución de tribromuro de boro en DCM (1M; 47,1 mL; 47,1 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) se agregó por goteo a una solución agitada de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piridin-2-amina (2,00 g; 8,47 mmol) en DCM (205 mL) a 0°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente agitando durante la noche. La mezcla se diluyó cuidadosamente con una solución acuosa de bicarbonato de sodio bajo agitación a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo (1,92 g) que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 10,21 (1H), 7,84 (1H), 7,19 (1H), 6,71 (2H), 6,39 (1H), 5,80 (2H).

Preparación del Intermediario 3.8:

4-{2-[3-({6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)propoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina



Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,70 mL; 8,64 mmol) en THF (6,8 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 3-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol (1,96 g; 7,89 mmol, véase el Intermediario 3.4), 2-(2-amino-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluorofenol (1,92 g; 8,64 mmol) y trifenilfosfina (2,27 g; 8,64 mmol) en THF (34,0 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó más trifenilfosfina (1,04 g; 3,94 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,78 mL; 3,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más azodicarboxilato de diisopropilo (0,78 mL; 3,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Finalmente, se agregó más trifenilfosfina (2,07 g; 7,89 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,55 mL; 7,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

(hexano a hexano / acetato de etilo 75%) para dar el producto deseado (2,37 g; 5,24 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,98 (1H), 7,25 (1H), 6,92 (1H), 6,76 (2H), 6,59 (1H), 6,51 (1H), 4,41 (4H), 4,16 (2H), 3,56 (2H), 2,21 (2H), 2,04 (3H).

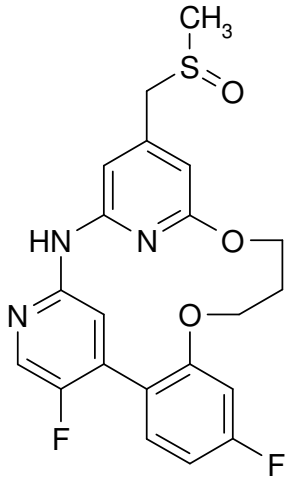
Preparación del producto final:

Una mezcla de 4-{2-[3-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)propoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina (300 mg; 0,66 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (55 mg; 0,07 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (32 mg; 0,07 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (705 mg; 3,32 mmol) en tolueno (50 ml) y NMP (6 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 150 minutos. Luego de enfriar, el lote se diluyó con DCM y acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (192 mg; 0,46 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,81 (1H), 8,18 (1H), 7,63 (1H), 7,11 (1H), 6,79 (1H), 6,72 (1H), 6,23 (2H), 4,63 (2H), 4,07 (2H), 3,55 (2H), 2,29 (2H), 2,06 (3H).

Ejemplo 4:

(rac)-15,19-Difluoro-8-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Se agregó cloruro de hierro(III) (2 mg; 0,01 mmol) a una mezcla de 15,19-difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (192 mg; 0,46 mmol; véase el Ejemplo 3) en acetonitrilo (11,3 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lote se enfrió a 0°C y se agregó ácido periódico (112 mg; 0,49 mmol) bajo agitación en una porción. Luego de 10 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90

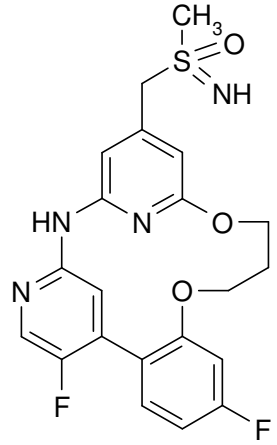
minutos antes de agregarse a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (642 mg; 2,59 mmol) en agua helada (14,0 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo dos veces con THF y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / etanol 50%) para dar el producto deseado (173 mg) con una pureza de aproximadamente 65% (análisis HRMN) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,76 (1H), 8,20 (1H), 7,62 (1H), 7,21 (1H), 6,79 (1H), 6,70 (1H), 6,18 (2H), 4,63 (2H), 4,07 (2H), 3,91 (1H), 3,81 (1H), 2,58 (3H), 2,28 (2H).

La reacción se repitió usando 440 mgs de 15,19-difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino. Después del tratamiento posterior, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / etanol 50%) para dar el producto deseado en dos lotes: 195 mg con una pureza de 92% y 88 mg con una pureza de 97%. El segundo se usó para los ensayos biológicos.

Ejemplo 5:

(rac)-15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,13 mL) por goteo a una mezcla agitada de (rac)-15,19-difluoro-8-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (102 mg; 0,24 mmol; véase el Ejemplo 4) y azida de sodio (31 mg; 0,47 mmol) en cloroformo (0,40 mL) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 24 horas a 45°C. Luego de enfriar se agregó más azida de sodio (61 mg; 0,95 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a 45°C. La mezcla se enfrió nuevamente a 0°C y se agregó más cloroformo (0,2 mL) y azida de sodio (61 mg; 0,95 mmol) antes de agregar más ácido sulfúrico concentrado (0,10 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 45°C durante otras 3 horas. Enfriando

con un baño de hielo, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio por goteo bajo agitación. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y dos veces con THF. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (26 mg; 0,06 mmol).

Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,5 min entrada (19% B, 25 a 50 mL/min); 0,5 – 5,5 min 38–50% B
Flujo:	70 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	98 mg / 2,5 mL DMSO
Inyección:	5 x 0,5 mL

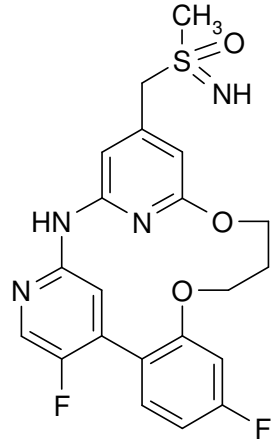
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm		
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z		
	Tiempo de retención en min	*Pureza en %*	*Cantidad en mg*
	4,3 - 4,7	99	26

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ejemplo 6 y 7:

Enantiómeros de

15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Se separó (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-

benzodioxadiazaciclooctadecino (20 mg; véase el Ejemplo 5) en sus enantiómeros individuales por HPLC quiral preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC		
Columna:	Chiralpak IC 5µm 250x30 mm		
Solvente:	MeCN + 0,1% de dietilamina		
Flujo:	50 mL/min		
Temperatura:	temperatura ambiente		
Solución:	20 mg / 1,5 mL DCM/MeOH 1:1		
Inyección:	1 x 1,5 mL		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	rendimiento
Ejemplo 6 Enantiómero 1	7,2 – 9,5 min	89,4 %	6 mg
Ejemplo 7 Enantiómero 2	9,5 – 12,6 min	93,5 %	7 mg

Ejemplo 6: 15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-

(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; Enantiómero 1

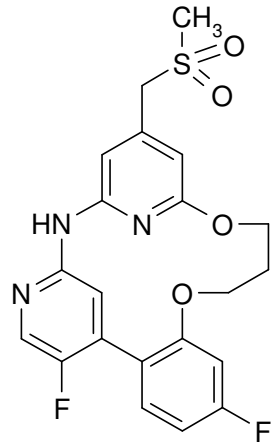
^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 300 K): δ [ppm] = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ejemplo 7: 15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; Enantiómero 2

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 300 K): δ [ppm] = 9,70 (1H), 8,69 (1H), 8,31 (1H), 7,58 (1H), 7,07 (1H), 6,89 (1H), 6,59 (1H), 6,26 (1H), 4,51 (2H), 4,28 (2H), 4,12 (2H), 3,72 (1H), 2,88 (3H), 2,11 (2H).

Ejemplo 8:

15,19-difluoro-8-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Se agregó ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (77%; 59 mg; 0,27 mmol) a una solución agitada de 15,19-difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (50 mg; 0,12 mmol; véase el Ejemplo 3) en DCM (2,9 mL) a 0°C. Luego de 30 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 150 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (18 mg; 0,04 mmol).

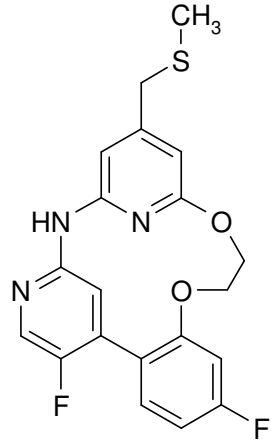
Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00 – 0,50 min 5% B, 25 mL/min 0,51 – 5,50 min 10-100% B, 70 mL/min 5,51 – 6,50 min 100% B, 7 0mL/min

Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,86 (1H), 8,18 (1H), 7,76 (1H), 7,64 (1H), 6,80 (1H), 6,73 (1H), 6,38 (1H), 6,34 (1H), 4,63 (2H), 4,15 (2H), 4,09 (2H), 2,89 (3H), 2,29 (2H).

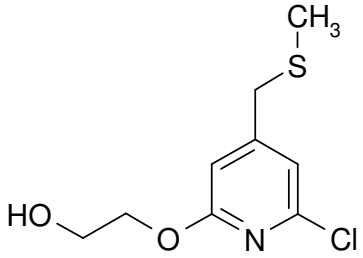
Ejemplo 9:

14,18-Difluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohexadecino



Preparación del Intermediario 9.1:

2-({6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)etanol

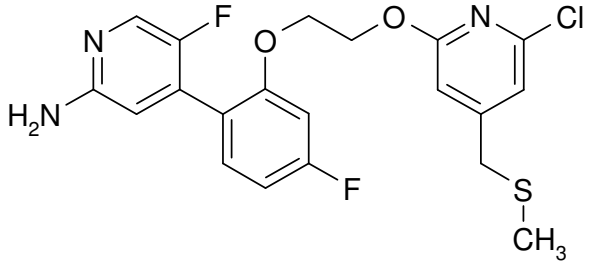


El Intermediario 8.1 se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (véase el Intermediario 3.3) bajo condiciones similares a las descritas en el protocolo de preparación del Intermediario 3.4 usando etilenglicol.

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,94 (1H), 6,66 (1H), 4,46 (2H), 3,96 (2H), 3,56 (2H), 2,54 (1H), 2,03 (3H).

Preparación del Intermediario 9.2:

4-{2-[2-({6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)etoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina



Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,87 mL; 4,50 mmol) en THF (3,5 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 2-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)etanol (0,96 g;

4,11 mmol), 2-(2-amino-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluorofenol (1,00 g; 4,50 mmol; véase el Intermediario 3.7) y trifenilfosfina (1,18 g; 4,50 mmol) en THF (17,7 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó más trifenilfosfina (0,54 g; 2,06 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 mL; 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 15% a 65%) para dar el producto deseado (1,00 g; 2,28 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,89 (1H), 7,26 (1H), 6,94 (1H), 6,80 (2H), 6,61 (1H), 6,57 (1H), 4,61 (2H), 4,34 (2H), 3,57 (2H), 2,04 (3H).

Preparación del producto final:

Una mezcla de 4-{2-[2-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)etoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina (500 mg; 1,14 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (94 mg; 0,11 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (54 mg; 0,11 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (1212 mg; 5,71 mmol) en tolueno (85 ml) y

NMP (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 4,5 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con DCM y acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (445 mg; 1,11 mmol) que aún contenía algunas impurezas.

Para los ensayos biológicos, 50 mgs de este material se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el producto puro.

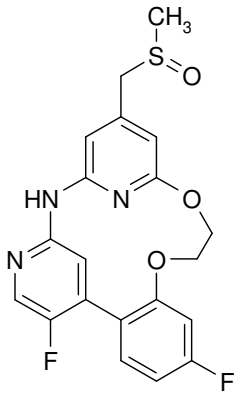
Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00 – 0,50 min 5% B, 25 mL/min 0,51 – 5,50 min 10–100% B, 70 mL/min 5,51 – 6,50 min 100% B, 70 mL/min
Temperat	temperatura ambiente

ura:	
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,36 (1H), 8,10 (1H), 7,74 (1H), 7,68 (1H), 6,82 (1H), 6,74 (1H), 6,41 (1H), 6,36 (1H), 4,73 (2H), 4,32 (2H), 3,57 (2H), 2,07 (3H).

Ejemplo 10:

(rac)-14,18-difluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohepta decino



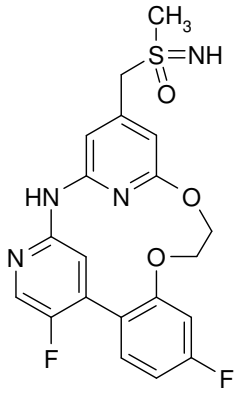
Se agregó cloruro de hierro(III) (3 mg; 0,02 mmol) a una mezcla de 14,18-difluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-

benzodioxadiazaciclohéptadecino (250 mg; 0,62 mmol; véase el Ejemplo 9) en acetonitrilo (15,2 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lote se enfrió a 0°C y se agregó ácido periódico (151 mg; 0,66 mmol) bajo agitación en una porción. Después de 90 minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de agregarse a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (865 mg; 3,49 mmol) en agua helada (18,4 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo dos veces con THF y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM a DCM / etanol 50%) para dar el producto deseado (141 mg; 0,34 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,29 (1H), 8,13 (1H), 7,66 (2H), 6,81 (1H), 6,73 (1H), 6,35 (1H), 6,31 (1H), 4,72 (2H), 4,41 (2H), 3,88 (2H), 2,59 (3H).

Ejemplo 11:

(rac)-14,18-difluoro-7-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohéptadecino



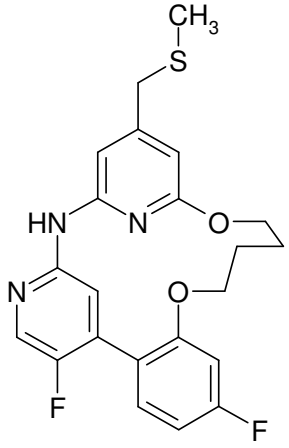
Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,13 mL) por goteo a una mezcla agitada de (rac)-14,18-difluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohexadecino (100 mg; 0,24 mmol; véase el Ejemplo 10) y azida de sodio (31 mg; 0,47 mmol) en cloroformo (0,41 mL) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 5,5 horas a 45°C. Luego de enfriar se agregó más azida de sodio (31 mg; 0,48 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a 45°C. Enfriando con un baño de hielo, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio por goteo bajo agitación. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y dos veces con THF. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (24 mg; 0,06 mmol).

Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00 – 0,50 min 5% B, 25 mL/min 0,51 – 5,50 min 10–100% B, 70 mL/min 5,51 – 6,50 min 100% B, 70 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm
	MS ESI+, ESI–, rango de escaneo 160–1000 m/z

^{1}H–RMN (300 MHz, DMSO–d_6, 300 K): δ [ppm] = 9,74 (1H), 8,24 (1H), 8,13 (1H), 7,63 (1H), 7,12 (1H), 6,94 (1H), 6,51 (1H), 6,36 (1H), 4,59 (2H), 4,36 (2H), 4,31 (2H), 3,75 (1H), 2,87 (3H).

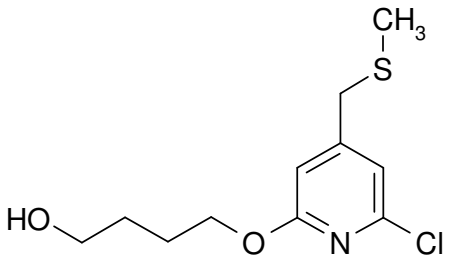
Ejemplo 12:

16,20-Difluoro-9-[(metilsulfanil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino



<u>Preparación del Intermediario 12.1</u>:

4-({6-Cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)butan-1-ol)

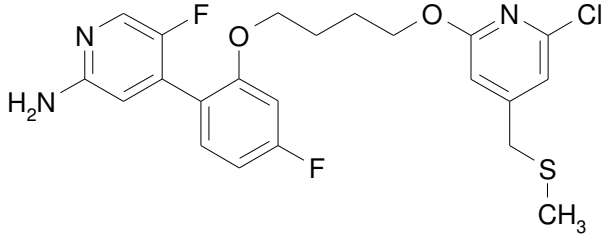


El Intermediario 11.1 se preparó a partir de 2,6-dicloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridina (véase el Intermediario 3.3) bajo condiciones similares a las descritas en el protocolo de preparación del Intermediario 3.4 usando butan-1,4-diol.

^{1}H RMN (300MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 6,90 (1H), 6,59 (1H), 4,34 (2H), 3,74 (2H), 3,55 (2H), 2,03 (3H), 1,88 (2H), 1,74 (2H), 1,61 (1H).

Preparación del Intermediario 12.2:

4-{2-[4-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)butoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina



Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,89 mL; 4,50 mmol) en THF (3,5 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 4-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)butan-1-ol (1,08 g; 4,11 mmol), 2-(2-amino-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluorofenol (1,00 g; 4,50 mmol; véase el Intermediario 3.7) y trifenilfosfina (1,18 g; 4,50 mmol) en THF (17,7 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó más trifenilfosfina (0,54 g; 2,06 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 mL; 1,03 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de concentrarse. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 60%) para dar el producto deseado (1,87 g; 4,01 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 7,94 (1H), 7,23 (1H), 6,90 (1H), 6,74 (2H), 6,57 (1H), 6,52 (1H), 4,53 (2H), 4,31 (2H), 4,05 (2H), 3,56 (2H), 2,03 (3H), 1,88 (4H).

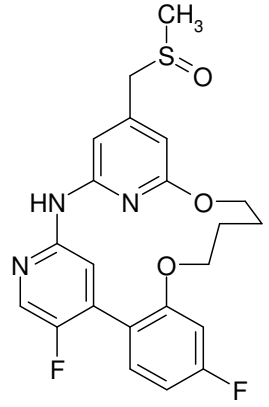
Preparación del producto final:

Una mezcla de 4-{2-[4-({6-cloro-4-[(metilsulfanil)metil]piridin-2-il}oxi)butoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina (1000 mg; 2,15 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (177 mg; 0,22 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (102 mg; 0,22 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (2278 mg; 10,73 mmol) en tolueno (160 ml) y NMP (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 4,5 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con DCM y acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano / acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (732 mg; 1,70 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,36 (1H), 8,18 (1H), 7,51 (1H), 7,33 (1H), 6,79 (1H), 6,76 (1H), 6,25 (1H), 6,23 (1H), 4,42 (2H), 4,10 (2H), 3,54 (2H), 2,19 (2H), 2,05 (3H), 1,95 (2H).

Ejemplo 13:

(rac)-16,20-Difluoro-9-[(metilsulfinil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino



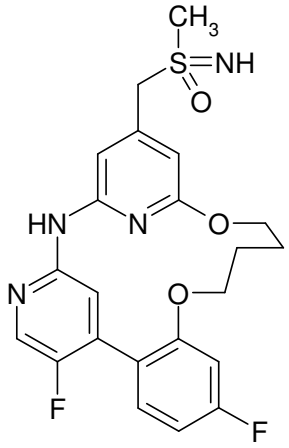
Se agregó cloruro de hierro(III) (3 mg; 0,02 mmol) a una mezcla de 16,20-difluoro-9-[(metilsulfanil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino (250 mg; 0,58 mmol; véase el Ejemplo 12) en acetonitrilo (14,2 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lote se enfrió a 0°C y se agregó ácido periódico (142 mg; 0,62 mmol) bajo agitación en una porción. Después de 4 horas a 0°C, la mezcla se agregó a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (809 mg; 3,26 mmol) en agua helada (17,2 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo dos veces con THF y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de

sílice (DCM a DCM / etanol 35%) para dar el producto deseado (204 mg; 0,46 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,35 (1H), 8,19 (1H), 7,62 (1H), 7,33 (1H), 6,78 (1H), 6,75 (1H), 6,22 (1H), 6,19 (1H), 4,43 (2H), 4,10 (2H), 3,90 (1H), 3,80 (1H), 2,56 (3H), 2,18 (2H), 1,95 (2H).

Ejemplo 14:

(rac)-16,20-difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino



Se agregó ácido sulfúrico concentrado (0,12 mL) por goteo a una mezcla agitada de (rac)-16,20-difluoro-9-[(metilsulfinil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino (100 mg; 0,22 mmol; véase el Ejemplo 13) y azida de sodio (29 mg; 0,45 mmol) en cloroformo (0,38 mL) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 6 horas a 45°C.

Luego de enfriar se agregó más azida de sodio (29 mg; 0,45 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 16 horas a 45°C. Enfriando con un baño de hielo, se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio por goteo bajo agitación. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y dos veces con THF. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (10 mg; 0,02 mmol).

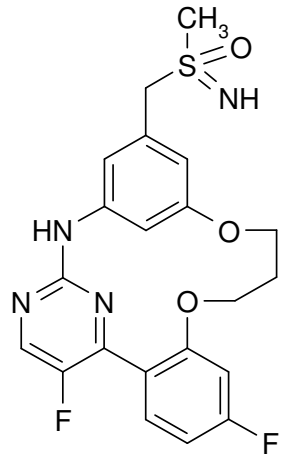
Sistema:	Waters AutoPurification System: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBrigde C18 5µm 100x30 mm
Solvente:	A = H_2O + 0,2% de NH_3 (32%)
	B = MeCN
Gradiente:	0,00 – 0,50 min 5% B, 25 mL/min 0,51 – 5,50 min 10–100% B, 70 mL/min 5,51 – 6,50 min 100% B, 70 mL/min
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	Máx. 250 mg / máx. 2,5 mL DMSO o DMF

Inyección:	1 x 2,5 mL
Detección:	rango de escaneo DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de escaneo 160-1000 m/z

^{1}H-RMN (300 MHz, DMSO-d_6, 300 K): δ [ppm] = 9,73 (1H), 8,33 (1H), 8,18 (1H), 7,34 (1H), 7,12 (1H), 6,87 (1H), 6,54 (1H), 6,25 (1H), 4,33 (2H), 4,27 (2H), 4,13 (2H), 3,74 (1H), 2,87 (3H), 2,01 (2H), 1,84 (2H).

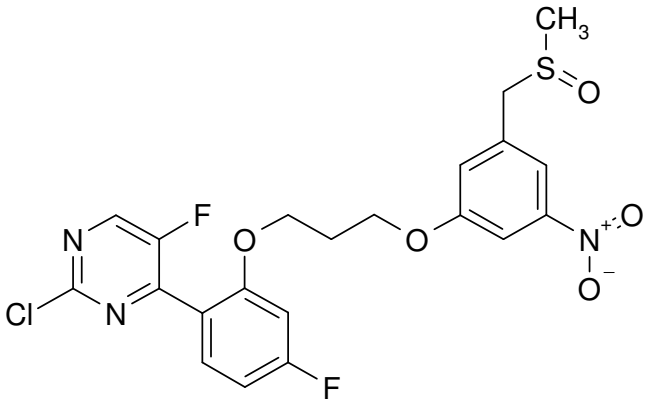
Ejemplo 15:

(rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



Preparación del Intermediario 15.1:

(rac)-2-Cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(3-{3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrofenoxi}propoxi)fenil]pirimidina

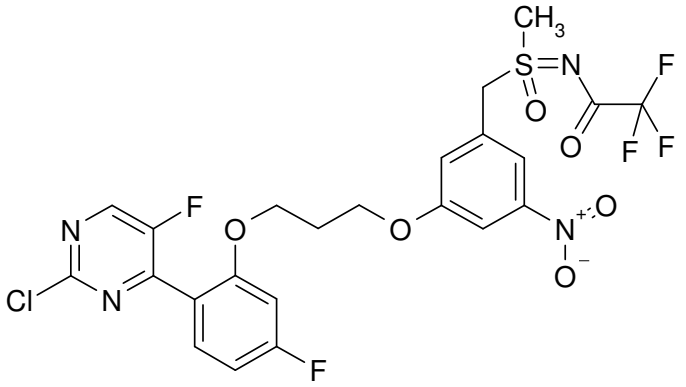


Se agregó cloruro de hierro(III) (6 mg; 0,04 mmol) a una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(3-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrofenoxi}propoxi)fenil]pirimidina (650 mg; 1,35 mmol; véase el Intermediario 2.2) en acetonitrilo (33 mL) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El lote se enfrió a 0°C y se agregó ácido periódico (329 mg; 1,44 mmol) bajo agitación en una porción. La mezcla se agitó 0°C durante 40 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante otros 50 minutos a temperatura ambiente antes de agregarse a una solución agitada de tiosulfato de sodio pentahidrato (1874 mg; 7,55 mmol) en agua helada (40 mL). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo dos veces con THF y dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto crudo (673 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,54 (1H), 7,78 (1H), 7,75 (1H), 7,54 (1H), 7,22 (1H), 6,85 (1H), 6,79 (1H), 4,26 (2H), 4,18 (2H), 4,06 (1H), 3,94 (1H), 2,56 (3H), 2,29 (2H).

Preparación del Intermediario 15.2:

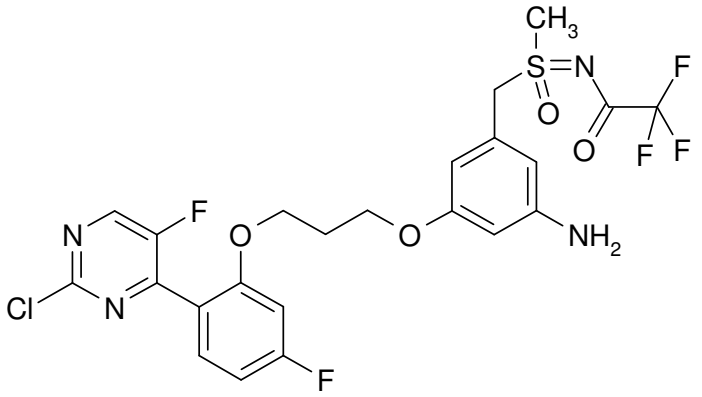
(rac)-N-[(3-{3-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



A una suspensión de (rac)-2-cloro-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-(3-{3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrofenoxi}propoxi)fenil]pirimidina cruda (670 mg; 1,35 mmol), trifluoroacetamida (304 mg; 2,69 mmol), óxido de magnesio (217 mg; 5,38 mmol) y dímero de acetato de rodio(II) (15 mg; 0,03 mmol) en DCM (10,0 mL) se agregó diacetato de iodobenceno (650 mg; 2,02 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (997 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del Intermediario 15.3:

(rac)- N-[(3-amino-5-{3-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida



Se agregó solución de cloruro de titanio(III) (aprox. 15% en ácido clorhídrico aprox. 10%, 11,3 mL; Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de (rac)-N-[(3-{3-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida cruda (997 mg) en THF (24 mL) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 3 horas. Mediante la adición de carbonato de sodio sólido el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 6. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo/THF 1:1. Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a

hexano/acetato de etilo 50%) para dar el producto deseado (368 mg; 0,64 mmol).

^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,48 (1H), 7,53 (1H), 6,84 (1H), 6,78 (1H), 6,30 (2H), 6,24 (1H), 4,64 (1H), 4,58 (1H), 4,22 (2H), 4,02 (2H), 3,84 (2H), 3,15 (3H), 2,21 (2H).

Preparación del producto final:

Una mezcla de (rac)-N-[(3-amino-5-{3-[2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-fluorofenoxi]propoxi}bencil)(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (366 mg; 0,63 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II) metil-*tert*-butiléter (52 mg; 0,06 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (30 mg; 0,06 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (671 mg; 3,16 mmol) en tolueno (47,3 ml) y NMP (5,8 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 110°C en un recipiente cerrado durante 3 horas. Luego de enfriar, el lote se diluyó con THF y acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman. Se agregó agua (10 mL), MeOH (10 mL) y carbonato de potasio (500 mg) y la mezcla se agitó

durante 45 minutos. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (65 mg; 0,25 mmol) y (rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (50 mg; 0,09 mmol; Ejemplo 16).

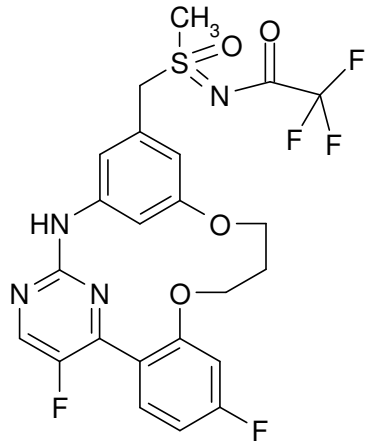
Sistema:	Waters AutoPurification System SQD
Columna:	Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm
Solvente:	A: H_2O + 0,1% vol. de ácido fórmico (99%)
	B: MeOH
Gradiente:	,0,00-0,50 min 50% B (25->70 mL/min), 0,51-5,50 min 50-80% B (70 mL/min),
Temperatura:	temperatura ambiente
Solución:	664 mg / 5 mL DMSO
Inyección:	5 x 1 mL
Detección:	DAD scan: 210-400 nm; MS ESI-Pos., rango de escaneo 160-1000 m/z

	Tiempo de retención en min	*Pureza en %*	*Cantidad en mg*
Ejemplo 15	3,6 – 4,2	> 99%	65
Ejemplo 16	5,2 – 5,7	98%	50

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 9,81 (1H), 8,72 (1H), 8,67 (1H), 7,61 (1H), 7,20 (1H), 6,92 (1H), 6,75 (1H), 6,49 (1H), 4,21 (6H), 3,52 (1H), 2,82 (3H), 2,15 (2H).

Ejemplo 16:

(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^{6}-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

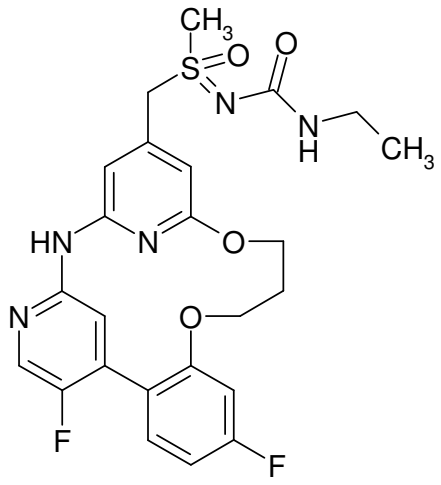


El Ejemplo 16 se formó y se aisló como un subproducto durante la preparación del Ejemplo 15.

^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6, 300K) δ = 9,95 (1H), 8,80 (1H), 8,68 (1H), 7,61 (1H), 7,21 (1H), 6,91 (1H), 6,79 (1H), 6,51 (1H), 4,94 (2H), 4,21 (4H), 3,43 (3H), 2,14 (2H).

Ejemplo 17:

(rac)-1-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-etilurea



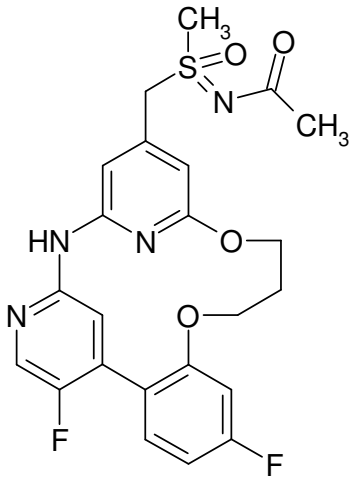
Bajo una atmósfera de argón, a una solución de (rac)-15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (15 mg, 0,034 mmol;

véase el Ejemplo 5) en DMF (0,55 ml) se agregó por goteo trietilamina (4,69 µl, 0,034 mmol) e isocianato de etilo (2,71 µl, 0,034 mmol, 98% de pureza) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1 ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (13 mg, 0,02 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,54 – 7,64 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,80 (br. s., 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,67 – 4,78 (m, 2 H), 4,44 – 4,58 (m, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,12 (br. s., 3 H), 2,96 – 3,06 (m, 2 H), 2,04 – 2,14 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H).

Ejemplo 18:

(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida



A una solución enfriada de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (27 mg, 0,06 mmol; véase el Ejemplo 5) en DCM (2ml) se agregó trietilamina (0,021 ml, 0,151 mmol) y cloruro de acetilo (5 □l, 0,067 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

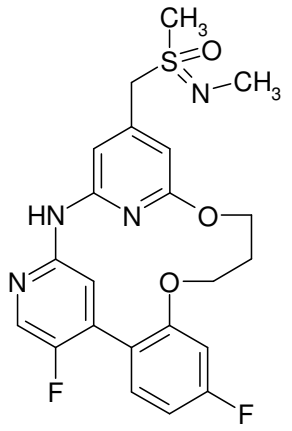
La mezcla de reacción se detuvo con agua y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (3,2 mg, 0,01 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,76 (s,

2 H), 4,53 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 2,06 – 2,13 (m, 2 H), 1,97 (s, 3 H).

Ejemplo 19:

(rac)-8-[(N,S-dimetilsulfonimidoil)metil]-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



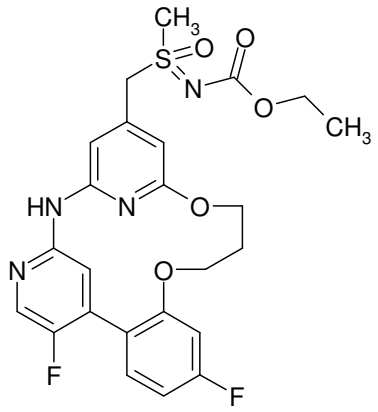
Bajo una atmósfera de argón, se agregó tert-butóxido de potasio (10,1 mg, 0,09 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una solución de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (20 mg, 0,045 mmol; véase el Ejemplo 5) en THF anhidro (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se agregó ioduro de metilo (3,35 □l, 0,054 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la

noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (2,7 mg, 0,01 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,56 – 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,86 – 4,95 (m, 2 H), 4,49 – 4,57 (m, 2 H), 4,10 – 4,16 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,83 (s, 3 H), 2,10 (d, 2 H).

Ejemplo 20:

(rac)- [{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo



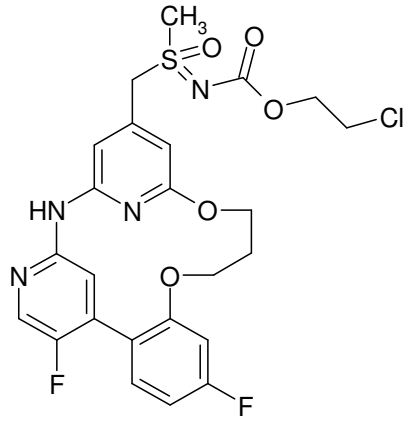
A una solución de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-

(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (15 mg, 0,034 mmol; véase el Ejemplo 5) en piridina (0,5 ml) se agregó cloroformiato de etilo (4,5 □l, 0,047 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se detuvo con una mezcla de agua/acetonitrilo (1ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (11,5 mg, 0,02 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,59 (ddd, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,73 – 4,81 (m, 2 H), 4,49 – 4,56 (m, 2 H), 4,10 – 4,17 (m, 2 H), 3,96 – 4,05 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,06 – 2,15 (m, 2 H), 1,18 (t, 3 H).

Ejemplo 21:

(rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-cloroetilo



A una solución de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (25 mg, 0,056 mmol; véase el Ejemplo 5) en piridina (0,84 ml) se agregó cloroformiato de 2-cloroetilo (7,5 □l, 0,078 mmol; CAS-RN 627-11-2) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de agregar más cloroformiato de etilo (5 □l, 0,056 mmol, 1 eq) debido a una conversión incompleta. Luego de 5 horas de agitación, la mezcla de reacción se detuvo con una mezcla de agua/acetonitrilo (1 ml).

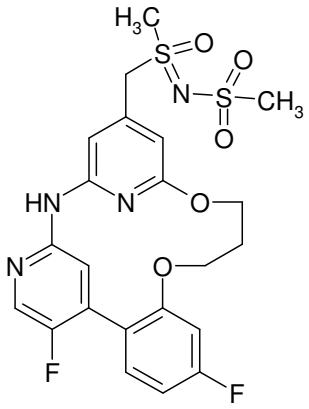
La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (23 mg, 0,04 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,84 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1

H), 6,91 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,77 – 4,85 (m, 2 H), 4,49 – 4,56 (m, 2 H), 4,19 – 4,28 (m, 2 H), 4,10 – 4,15 (m, 2 H), 3,81 (t, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,05 – 2,15 (m, 2 H).

Ejemplo 22:

(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida



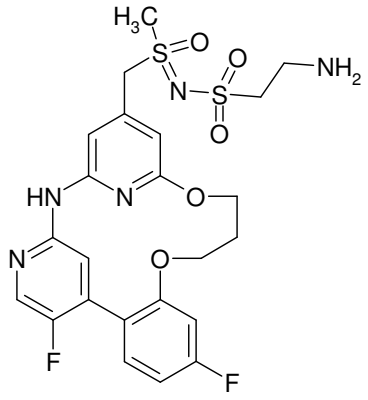
A una solución de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (10 mg, 0,018 mmol; véase el Ejemplo 5) en DCM (0,55 ml) se agregó DMAP (0,22 mg, 0,002 mmol) y trietilamina (2,98 µl, 0,021 mmol) a temperatura ambiente, seguida por una solución de cloruro de mesilo (1,66 µl, 0,021 mmol) en DCM (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (4,1 mg, 0,01 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,87 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,91 (t, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,84 (br. s, 2 H), 4,47 – 4,60 (m, 2 H), 4,07 – 4,18 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,05 – 2,15 (m, 2 H).

Ejemplo 23:

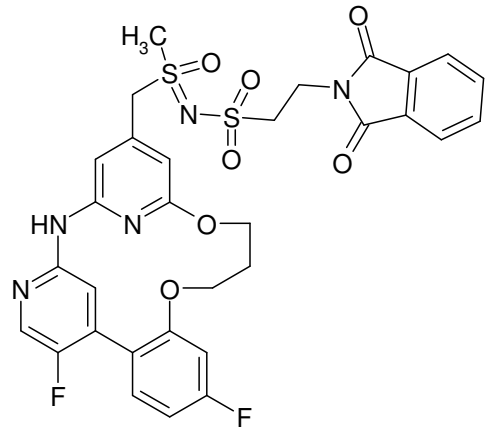
(rac)-2-amino-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]etansulfonamida



Preparación del Intermediario 23.1:

(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-

λ^6-sulfaniliden]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etansulfonamida



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de (rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (25 mg, 0,056 mmol; véase el Ejemplo 5) en DCM (0,71 ml) se agregó cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etansulfonilo (18,39 mg, 0,067 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 30 min de agitación, se agregó piridina (9 □l, 0,112 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de agregar otra porción de cloruro de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etansulfonilo (15,32 mg, 0,056 mmol) debido a una conversión incompleta.

Luego de 7 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se diluyó con una mezcla de

agua/acetonitrilo (1 ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (20 mg, 0,03 mmol). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,82 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,75 – 7,85 (m, 4 H), 7,53 – 7,60 (m, 1 H), 7,06 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 4,77 – 4,86 (m, 2 H), 4,45 – 4,56 (m, 2 H), 4,06 – 4,12 (m, 2 H), 3,87 – 4,01 (m, 2 H), 3,41 (t, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,04 – 2,12 (m, 2 H).

Preparación del producto final

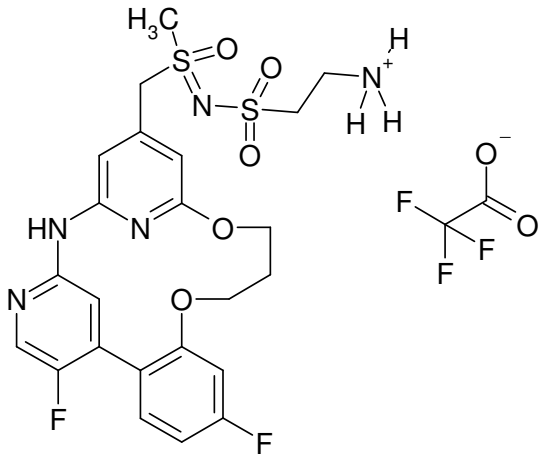
A una solución de (rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etansulfonamida (16 mg, 0,023 mmol) en etanol (0,7 ml) se agregó metilamina (43 □l, 0,351 mmol, 15 eq) (solución 33% en peso en etanol absoluto) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura, antes de agregar más solución de metilamina (30 □l, 0,24 mmol) debido a una conversión incompleta. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C y luego se concentró al vacío. El material crudo se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1ml) y la mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC

preparativa [Método 1]. El compuesto deseado se obtuvo como su sal de TFA (véase el Ejemplo 24), que luego se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo la amina libre (8,8 mg, 0,02 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,85 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,58 (ddd, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,79 – 4,87 (m, 2 H), 4,47 – 4,57 (m, 2 H), 4,09 – 4,16 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,14 (t, 2 H), 2,86 – 2,95 (m, 2 H), 2,06 – 2,14 (m, 2 H).

Ejemplo 24:

trifluoroacetato de (rac)-2-{[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]sulfamoil}etanaminio

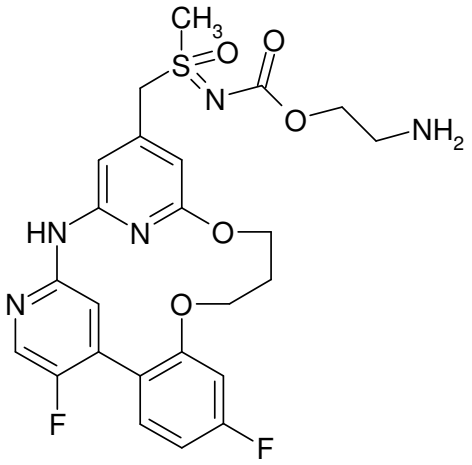


El Ejemplo 24 se formó durante la preparación del Ejemplo 23.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,86 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 3 H), 7,54 – 7,63 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,89 (br. s, 2 H), 4,49 – 4,57 (m, 2 H), 4,10 – 4,16 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,37 (t, 2 H), 3,11 – 3,21 (m, 2 H), 2,06 – 2,15 (m, 2 H).

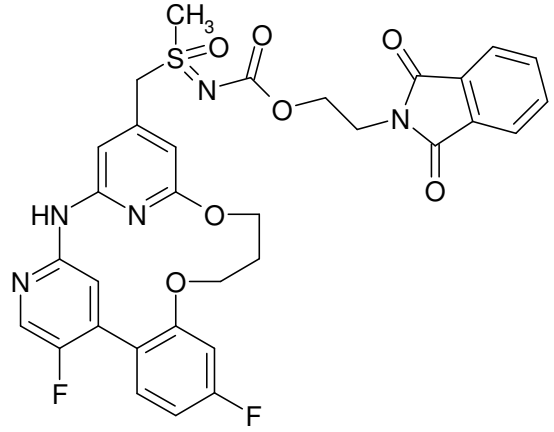
Ejemplo 25:

(rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-aminoetilo



Preparación del Intermediario 25.1:

(rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etilo



Bajo una atmósfera de argón, a una solución de (rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-cloroetilo (24 mg, 0,043 mmol; véase el Ejemplo 21) en

DMF (0,5 ml) se agregó ftalimida de potasio (8,84 mg, 0,048 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Luego de enfriar, la mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (20 mg, 0,03 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,76 – 7,95 (m, 4 H), 7,51 – 7,67 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 4,72 (br. s, 2 H), 4,48 – 4,55 (m, 2 H), 4,17 – 4,25 (m, 2 H), 4,10 – 4,15 (m, 2 H), 3,85 (t, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 2,04 – 2,14 (m, 2 H).

Preparación del producto final:

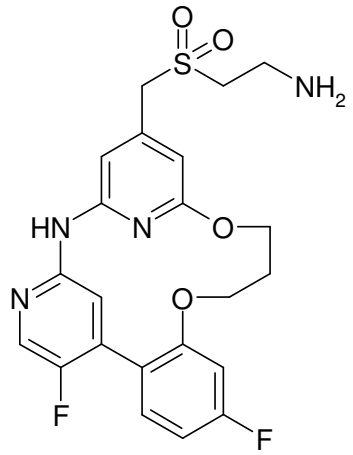
A una solución de (rac)-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-□^{6}-sulfaniliden]carbamato de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etilo (18 mg, 0,027 mmol) en etanol (0,8 ml) se agregó metilamina (50 □l, 0,407 mmol, 15 eq) (solución 33% en peso en etanol anhidro) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 90 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el material crudo se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1]. El compuesto deseado se obtuvo

como su sal TFA, que luego se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo la amina libre (8 mg, 0,01 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,83 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,52 – 7,67 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,71 – 4,88 (m, 2 H), 4,44 – 4,63 (m, 2 H), 4,09 – 4,17 (m, 2 H), 3,88 – 3,99 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,75 (t, 2 H), 2,05 – 2,15 (m, 2 H).

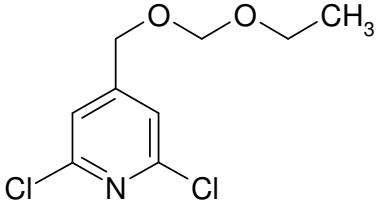
Ejemplo 26:

2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)etanamina



Preparación del Intermediario 26.1:

2,6-dicloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridina



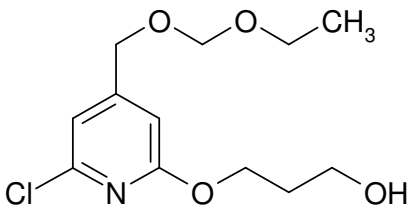
A una solución de (2,6-dicloropiridin-4-il)metanol (1g, 5,617 mmol; véase el Intermediario 3.1, CAS-RN 101990-69-6) y N,N-diisopropiletilamina (3,91 ml, 22,47 mmol) en DCE (25 ml) se agregó por goteo clorometiletiléter (1,042 ml, 11,235 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura.

La mezcla de reacción luego se detuvo con una solución acuosa de cloruro de amonio y se diluyó con DCM. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto deseado (1,30 g, 5,34 mmol) sin ninguna purificación adicional.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,51 (t, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,56 (q, 2 H), 1,12 (t, 3 H).

Preparación del Intermediario 26.2:

3-({6-cloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol

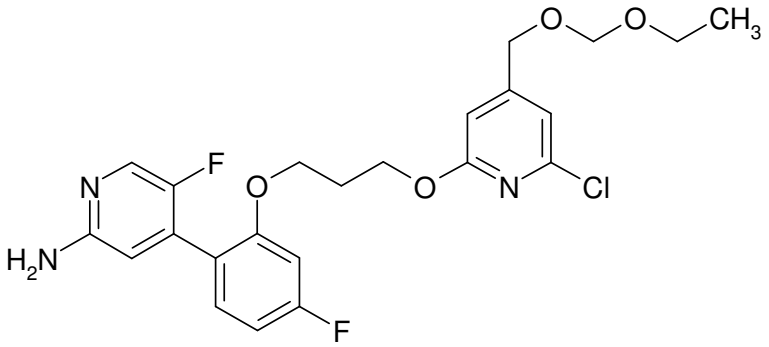


A una suspensión de hidruro de sodio (330 mg, 8,25 mmol, 60 % en aceite) en THF (140 ml) se agregó por goteo una solución de 1,3-propanodiol (2,39 ml, 33,037 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregó una solución de 2,6-dicloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridina (1,30 g, 5,34 mmol) en THF (10 ml) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 h, antes de agregar otra porción de hidruro de sodio (330 mg, 8,25 mmol, 60 % en aceite) a temperatura ambiente, debido a una conversión incompleta. Después de 48 h de agitación bajo reflujo, la mezcla de reacción se enfrió, se detuvo con agua (120 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de la separación de fases, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (1,154 g, 4,06 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,01 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 3,50 – 3,59 (m, 4 H), 1,84 (quin, 2 H), 1,12 (t, 3 H).

Preparación del Intermediario 26.3:

4-{2-[3-({6-cloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridin-2-il}oxi)propoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina



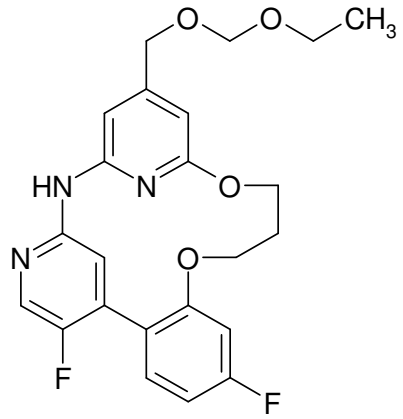
Bajo una atmósfera de argón, una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (1,12 ml, 5,67 mmol) en THF (3,9 mL) se agregó por goteo a una mezcla de 3-({6-cloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridin-2-il}oxi)propan-1-ol (1,25 g, 4,53 mmol), 2-(2-amino-5-fluoropiridin-4-il)-5-fluorofenol (1,103 g, 4,96 mmol; Intermediario 3.7) y trifenilfosfina (1,486 g; 5,67 mmol) en THF (19,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo. La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (1,88 g, 3,58 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,01 (br. s., 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,92 (td, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,27 (t, 2 H), 4,18 (t, 2 H), 3,55 (q, 2 H), 2,04 – 2,13 (m, 2 H), 1,11 (t, 3 H).

Preparación del Intermediario 26.4:

8-[(etoximetoxi)metil]-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino



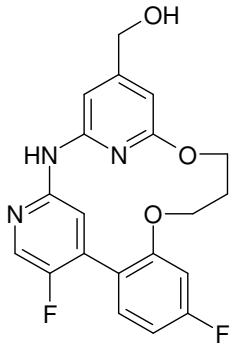
Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 4-{2-[3-({6-cloro-4-[(etoximetoxi)metil]piridin-2-il}oxi)propoxi]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-amina (1,70 g, 3,542 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (223 mg, 0,283 mmol, Aldrich Chemical Company Inc. CAS-RN 1310584-14-5), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (135 mg, 0,283 mmol, Aldrich Chemical Company Inc. CAS-

RN 564483-18-7) y fosfato de potasio (3,76 g; 17,71 mmol) en tolueno (210 ml) y NMP (28 mL) se agitó durante la noche a 100 °C. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (170 ml) y se filtró a través de celite. La mezcla resultante se extrajo dos veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol caliente y luego de enfriar, la suspensión se retiró por filtración y se secó bajo alto vacío. Se obtuvo 1,16 g (2,57 mmol) del compuesto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,64 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,50 (t, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 3,58 (q, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 1,15 (t, 3 H).

Preparación del Intermediario 26.5 :

[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metanol

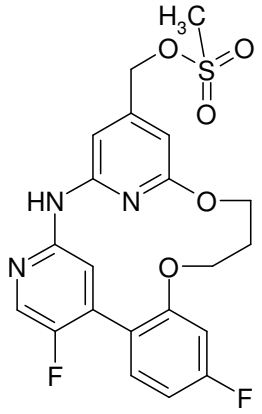


A una solución de 8-[(etoximetoxi)metil]-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (577 mg, 1,30 mmol) en MeOH (60 ml) se agregó HCl concentrado 37% (1,087 ml, 13,01 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 15 min. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó en DCM. La solución resultante se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido aislado se secó bajo alto vacío para dar 536 mg (1,39 mmol) del compuesto deseado, que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,65 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,25 - 8,39 (m, 1 H), 7,54 - 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,49 (t, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H).

Preparación del Intermediario 26.6:

metansulfonato de [15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metilo



A una solución de [15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metanol (125 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (109 □l, 0,78 mmol) en THF (6,5 ml) se agregó por goteo cloruro de mesilo (30 □l, 0,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente.

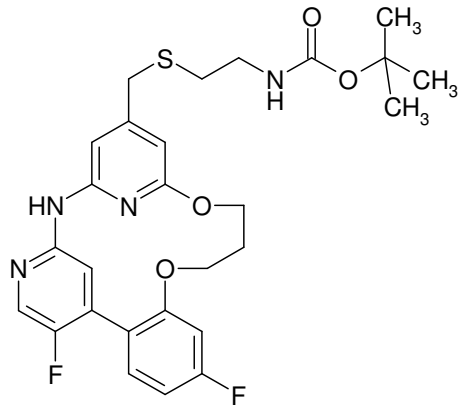
La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de la separación de fases, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo 133 mg (0,29 mmol) del compuesto deseado, que se usó sin purificación adicional.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,86 - 6,95 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H),

5,19 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,05 – 2,13 (m, 2 H).

Preparación del Intermediario 26.7:

[2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfanil)etil]carbamato de *tert*-butilo



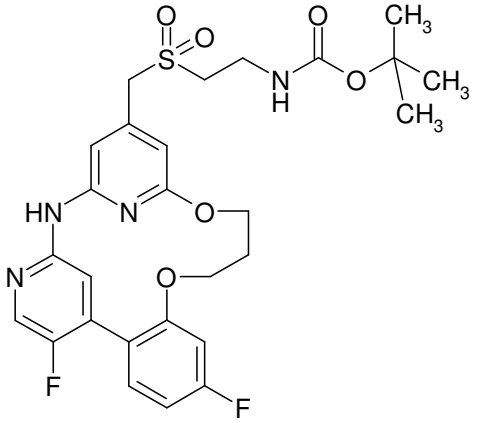
A una solución de 2-(Boc-amino)etanotiol (8 µl, 0,047 mmol, CAS-RN 67385-09-5) en etanol (1 ml) se agregó carbonato de cesio (30,9 mg, 0,095 mmol). Luego de 30 min de agitación a temperatura ambiente, una solución de metansulfonato de [15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metilo (20 mg, 0,043 mmol) en etanol (1 ml) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1 ml). La mezcla resultante se

purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (10 mg, 0,02 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,60 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,85 - 6,96 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,50 (t, 2 H), 4,12 (br. s., 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,11 (q, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H).

Preparación del Intermediario 26.8:

[2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)etil]carbamato de *tert*-butilo



A una solución de [2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfanil)etil]carbamato de *tert*-butilo (300 mg, 0,551 mmol) en DCM (13 ml) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (272 mg, 1,21 mmol, 77% max) a 0 °C. Luego de 30 min de agitación a 0 °C, la mezcla de

reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Después de la separación de fases, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (132 mg, 0,23 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,78 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 – 7,62 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,91 (td, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,52 (t, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,09 – 4,16 (m, 2 H), 3,38 (q, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 2,06 – 2,14 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

Preparación del producto final

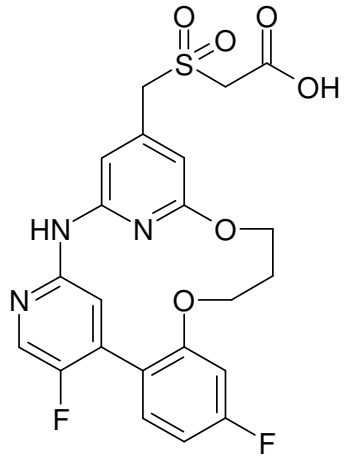
A una solución de [2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)etil]carbamato de *tert*-butilo (17 mg, 0,029 mmol) en dioxano (1,1 ml) se agregó una solución de HCl en dioxano 4N (74 □l, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 4 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la sal de HCl resultante luego se disolvió

en DCM y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo la amina libre (11,4 mg, 0,02 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,75 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,54 – 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,47 – 4,56 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 4,09 – 4,16 (m, 2 H), 3,14 (t, 2 H), 2,98 (t, 2 H), 2,04 – 2,16 (m, 2 H).

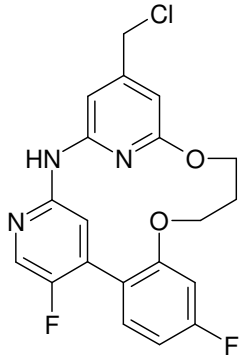
Ejemplo 27:

ácido ({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)acético



Preparación del Intermediario 27.1:

8-(clorometil)-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino

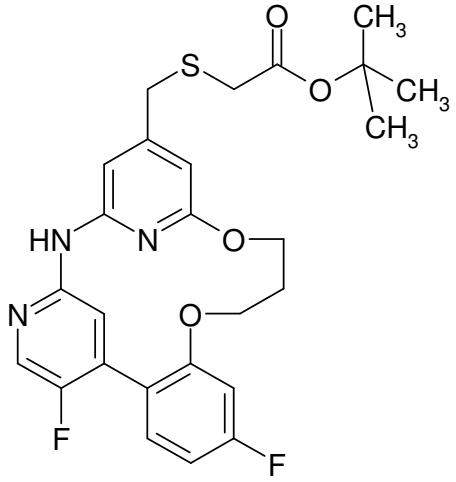


A una solución de [15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metanol [véase el Intermediario 26.5] (200 mg, 0,519 mmol) en DCM (20 ml) se agregó una gota de DMF y cloruro de tionilo (379 □l, 5,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con hexano caliente y la suspensión se separó por filtración y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 140 mg (0,3 mmol) del compuesto deseado.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,77 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,52 - 7,66 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,85 - 6,97 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,51 (t, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H).

Preparación del Intermediario 27.2:

({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfanil)acetato de *tert*-butilo



A una solución de 8-(clorometil)-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino (65 mg, 0,161 mmol) y sulfanilacetato de *tert*-butilo (83 µl, 0,177 mmol, disponible comercialmente de Enamina CAS-RN 20291-99-0) en DCE (10 ml) se agregó N,N diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, antes de agregar otra porción de sulfanilacetato de *tert*-butilo (83 µl, 0,177 mmol) y N,N diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol), debido a una conversión incompleta.

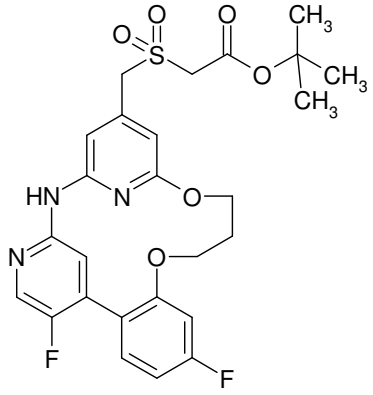
Después de 24 h de agitación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se diluyó con

una mezcla de agua/acetonitrilo (1 ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (54 mg, 0,11 mmol).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,54 – 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,50 (t, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,16 (s, 2 H), 2,04 – 2,14 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

Preparación del Intermediario 27.3:

({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)acetato de *tert*-butilo



A una solución de ({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfanil)acetato de *tert*-butilo (48,8 mg, 0,095 mmol) en DCM (2,3 ml) se agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (46,7 mg, 0,208 mmol, 77% max) a 0

°C. Luego de 30 min de agitación a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con DCM. Después de la separación de fases, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa [Método 1] y se obtuvo el compuesto deseado (17 mg, 0,03 mmol).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,80 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,55 – 7,62 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,85 – 6,94 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,49 – 4,56 (m, 4 H), 4,27 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,05 – 2,16 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Preparación del producto final:

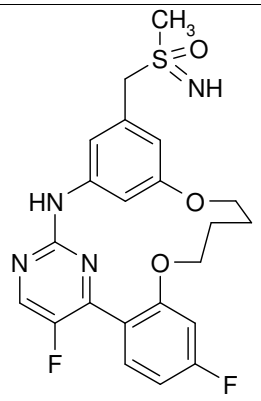
A una solución de ({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)acetato de *tert*-butilo (14 mg, 0,026 mmol) en dioxano (0,5 ml) se agregó una solución de HCl en dioxano 4N (64 □l, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El producto crudo se diluyó con una mezcla de agua/acetonitrilo (1 ml) y la

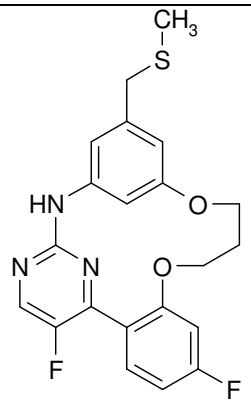
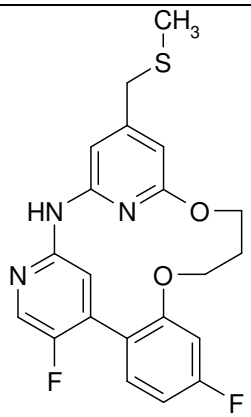
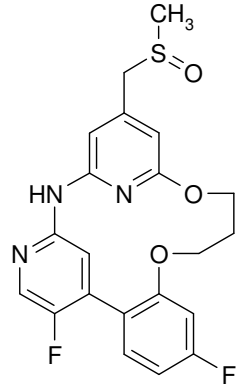
mezcla resultante se purificó directamente mediante HPLC preparativa [Método 2]. Se obtuvo el compuesto deseado (4 mg, 0,01 mmol).

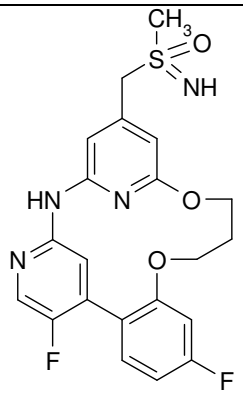
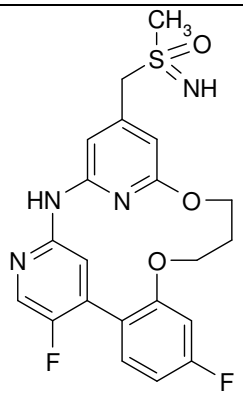
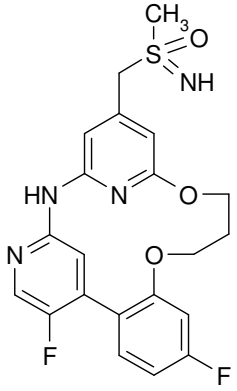
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,54 (br. s., 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H), 7,08 (dd, 1 H), 6,90 (td, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,52 (t, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,13 (t, 2 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H).

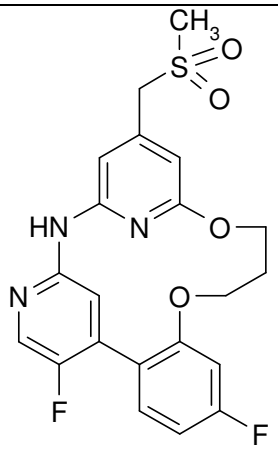
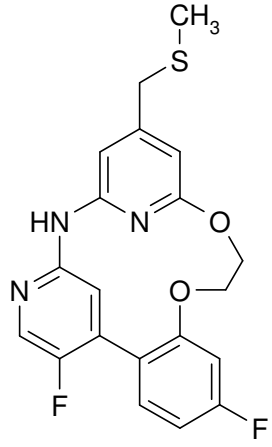
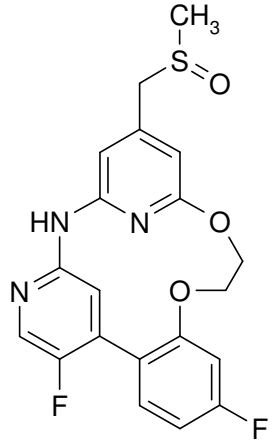
La siguiente Tabla 1 provee un resumen de los compuestos descritos en la sección de ejemplos:

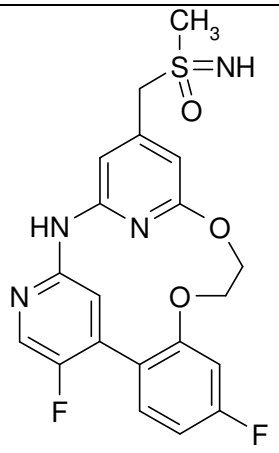
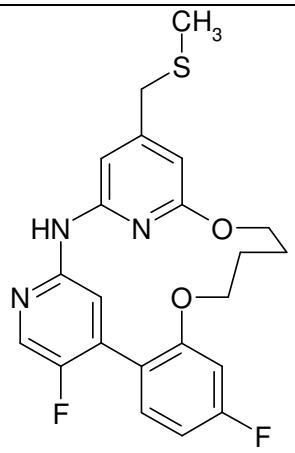
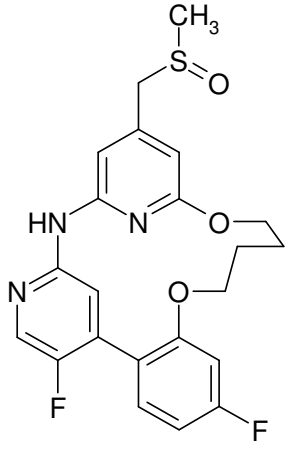
Tabla 1

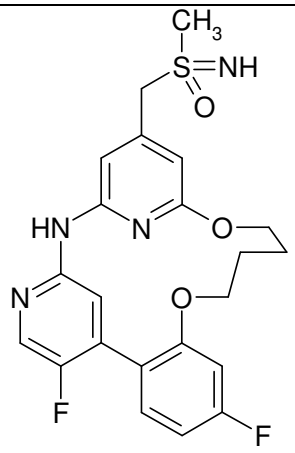
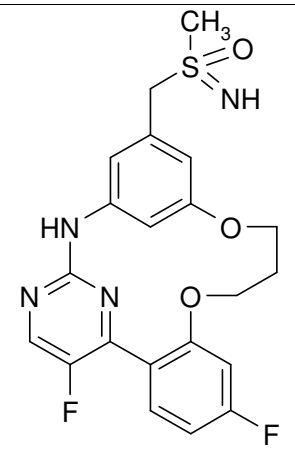
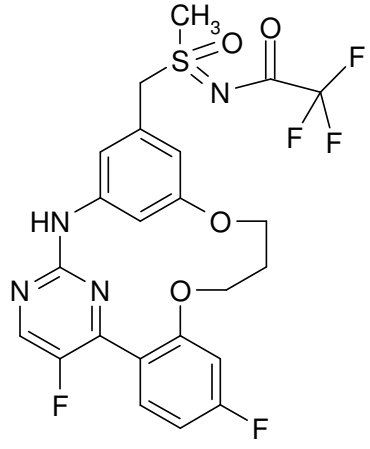
Ejemplo Nro.	**Estructura**	**Nombre del compuesto**
1		(rac)- 16,20-Difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-13,17-(azeno)-11,7-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino

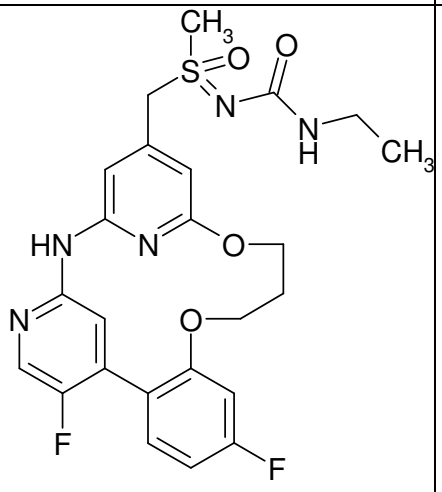
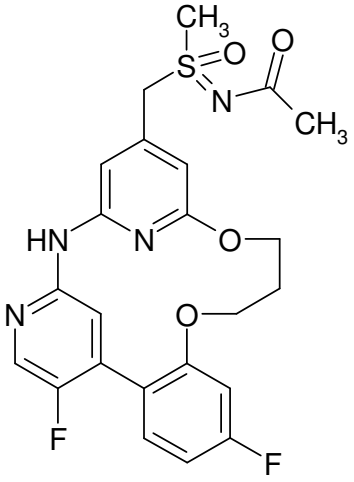
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
2		15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
3		15,19-Difluoro-8-[(metilsulfanil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
4		(rac)-15,19-Difluoro-8-[(metilsulfinil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino

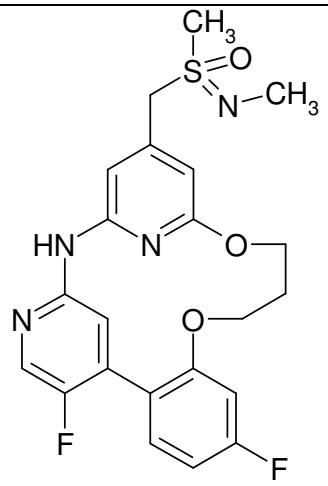
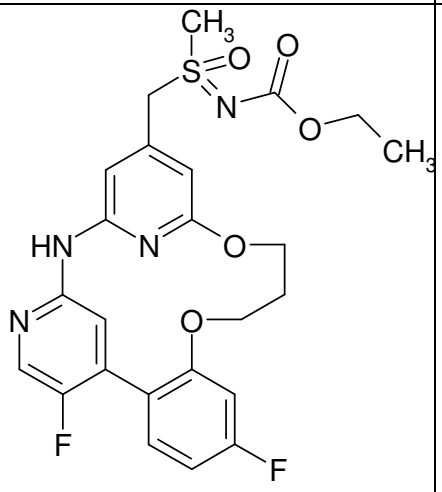
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
5		(rac)-15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
6		15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; enantiómero 1
7		15,19-Difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino; enantiómero 2

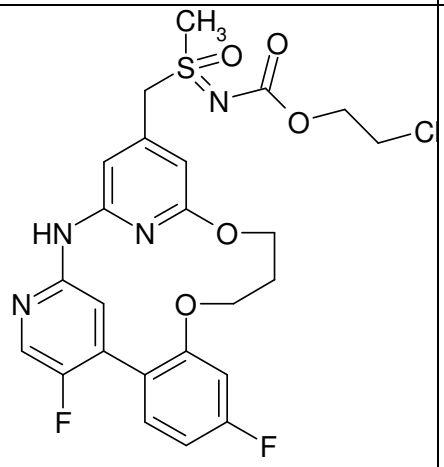
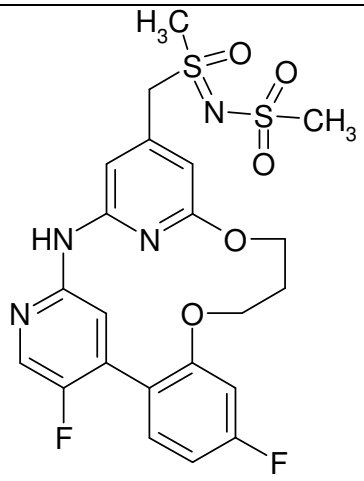
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
8		15,19-difluoro-8-[(metilsulfonil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
9		14,18-Difluoro-7-[(metilsulfanil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohexadecino
10		(rac)-14,18-difluoro-7-[(metilsulfinil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohexadecino

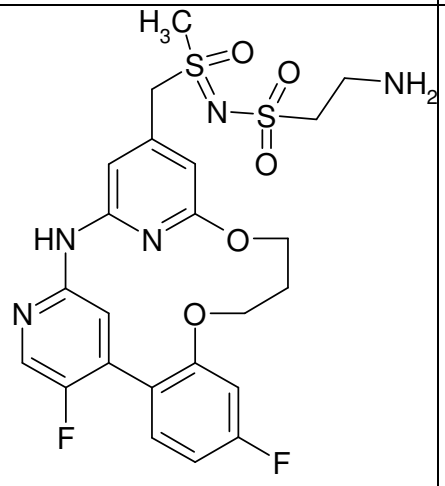
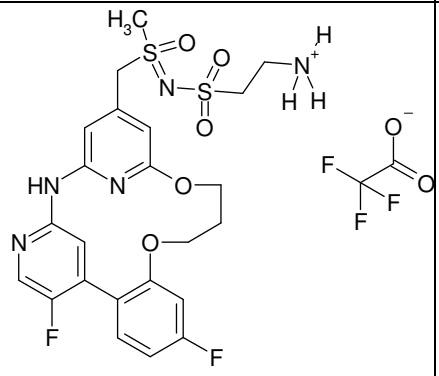
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
11		(rac)-14,18-difluoro-7-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3-dihidro-10H-9,5-(azeno)-11,15-(meteno)-1,4,10,12-benzodioxadiazaciclohepta decino
12		16,20-Difluoro-9-[(metilsulfanil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadeci no
13		(rac)-16,20-Difluoro-9-[(metilsulfinil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadeci no

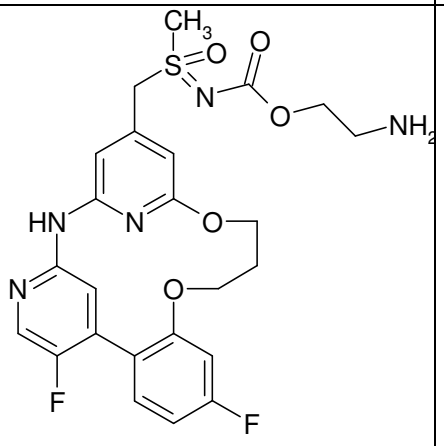
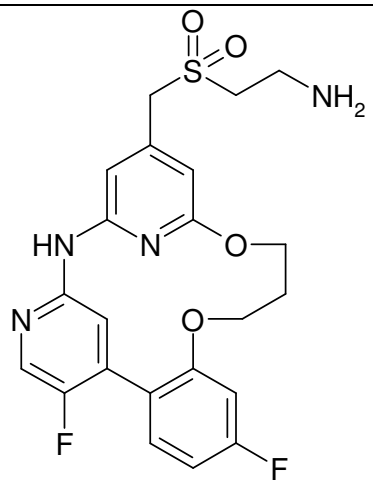
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
14		(rac)-16,20-difluoro-9-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-2,3,4,5-tetrahidro-12H-11,7-(azeno)-13,17-(meteno)-1,6,12,14-benzodioxadiazaciclononadecino
15		(rac)-15,19-difluoro-8-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
16		(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-12,16-(azeno)-10,6-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-2,2,2-trifluoroacetamida

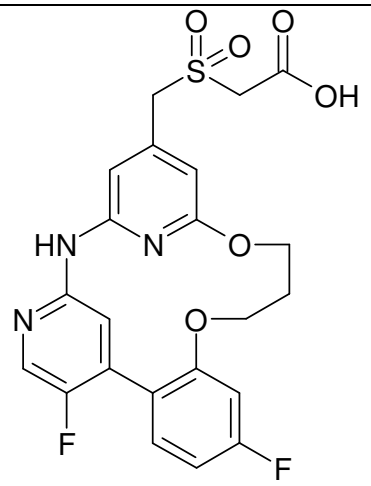
Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
17		(rac)-1-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]-3-etilurea
18		(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]acetamida

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
19		(rac)-8-[(N,S-dimetilsulfonimidoil)metil]-15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecino
20		(rac)- [{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de etilo

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
21		(rac)- [{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-cloroetilo
22		(rac)-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]metansulfonamida

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
23		(rac)-2-amino-N-[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]etansulfonamida
24		trifluoroacetato de (rac)-2-{[{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]sulfamoil}etanaminio

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
25		(rac)- [{[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}(metil)oxido-λ^6-sulfaniliden]carbamato de 2-aminoetilo
26		2-({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)etanamina

Ejemplo Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
27		ácido ({[15,19-difluoro-3,4-dihidro-2H,11H-10,6-(azeno)-12,16-(meteno)-1,5,11,13-benzodioxadiazaciclooctadecin-8-il]metil}sulfonil)acético

Resultados:

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

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

①: Ejemplo Número

②: ensayo de quinasa CDK9: CDK9/CycT1 como se describe bajo el Método 1a. de Materiales y Métodos

③: ensayo de quinasa CDK2: CDK2/CycE como se describe bajo el Método 2. de Materiales y Métodos

④: Selectividad de CDK9 sobre CDK2: IC_{50} (CDK2) / IC_{50} (CDK9) de acuerdo con los Métodos 1a. y 2a. de Materiales y Métodos

⑤: ensayo de quinasa alto ATP CDK9: CDK9/CycT1 como se describe bajo el Método 1b. de Materiales y Métodos

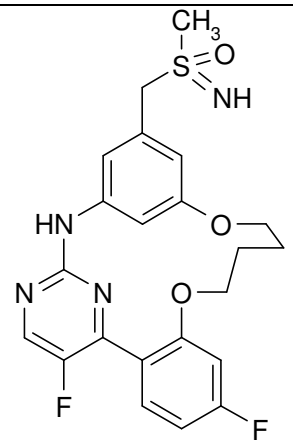
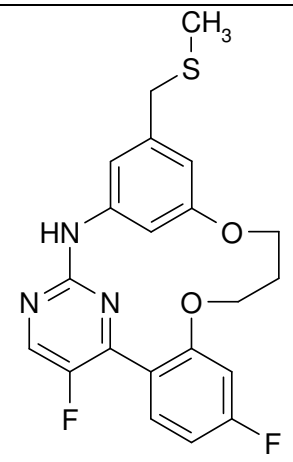
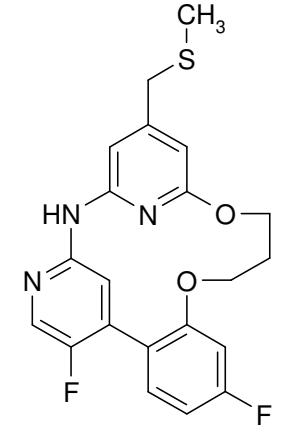
⑥: ensayo de quinasa alto ATP CDK2: CDK2/CycE como se describe bajo el Método 2b. de Materiales y Métodos

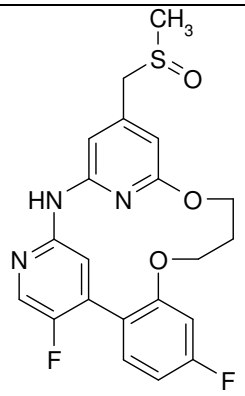
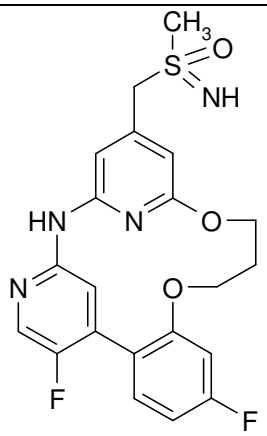
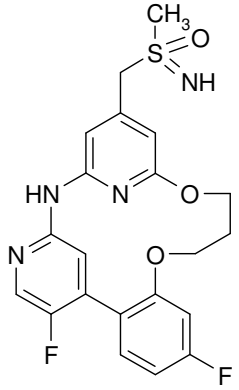
⑦: Selectividad alto ATP CDK9 sobre alto ATP CDK2: IC_{50} (high ATP CDK2) / IC_{50} (high ATP CDK9) de acuerdo con los Métodos 1b. y 2b. de Materiales y Métodos

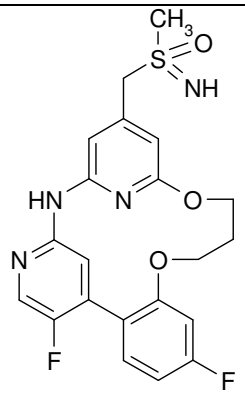
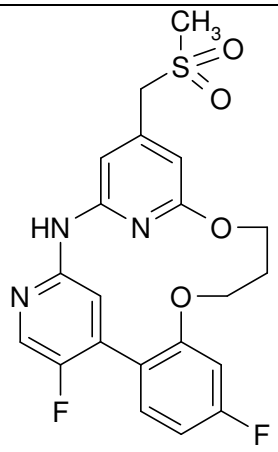
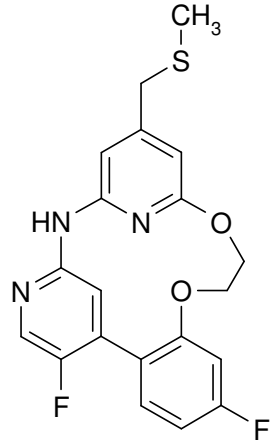
Debe notarse que en los ensayos de CDK9, como se describe *supra* en los Métodos 1a. y 1b. de Materiales y Métodos, el poder de resolución se encuentra limitado por las concentraciones de enzima, el límite inferior para IC_{50}s es de aproximadamente 1–2 nM en el ensayo CDK9 alto ATP y 2–4 nM en el ensayo CDK bajo ATP. Para los compuestos que exhiben valores de IC_{50} en este rango, la verdadera afinidad a CDK9 y por lo tanto la selectividad de CDK9 sobre CDK2 pueden ser aún mayores, por ejemplo para estos compuestos los factores de selectividad calculados en las columnas 4 y 7 de la Tabla 2, *infra*, son valores mínimos, también podrían ser mayores.

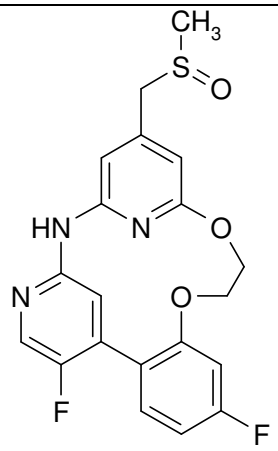
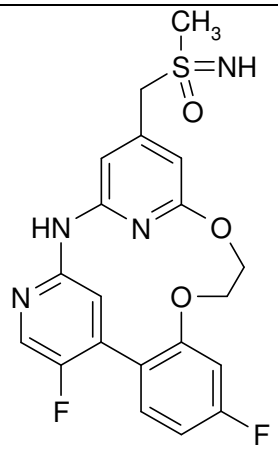
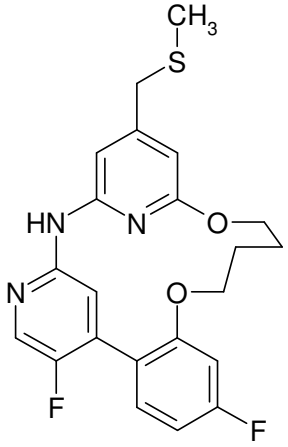
Tabla 2

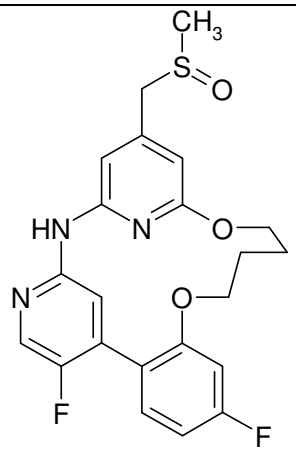
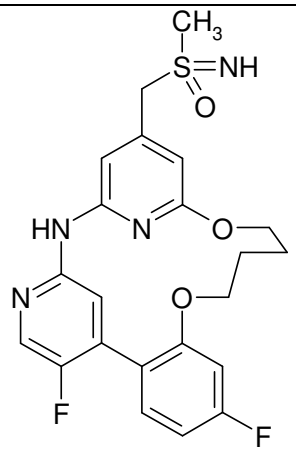
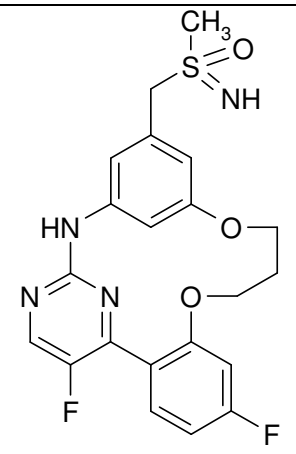
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦

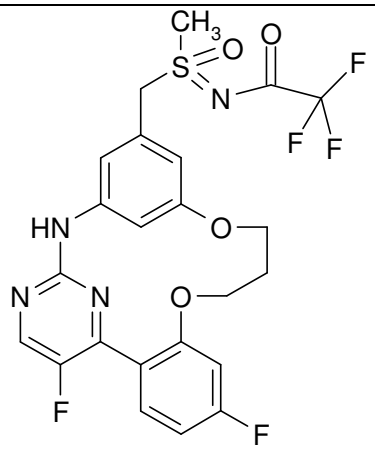
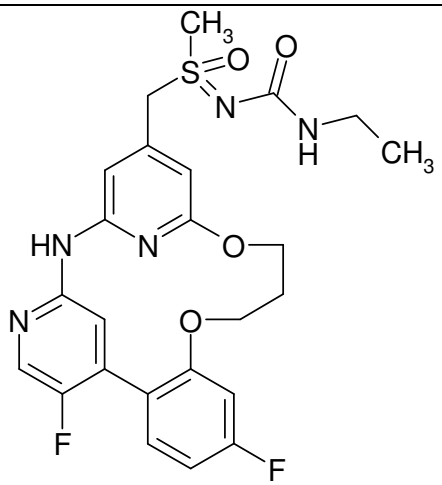
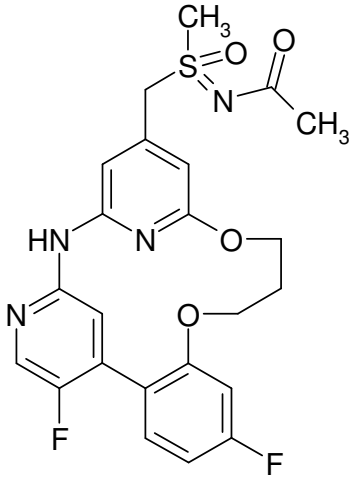
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1		2,9	21,2	7,4	1,7	216	125,3
2		7,3	97,8	13,5	4,3	640	149,6
3		6,8	41,0	6,0	4,6	128	28,2

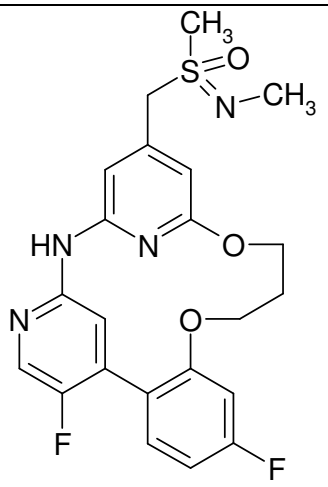
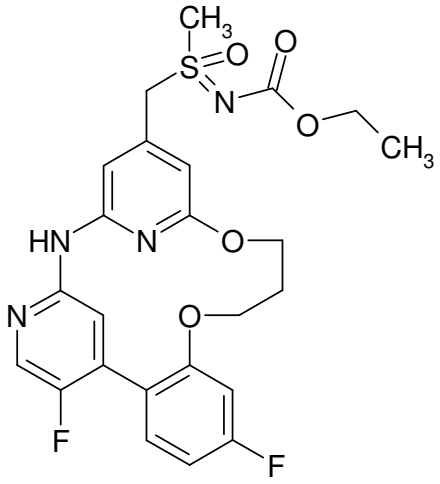
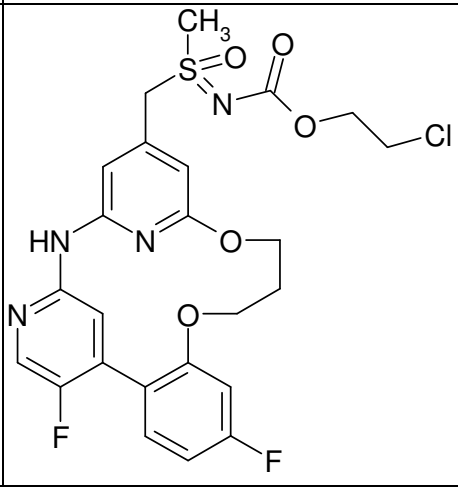
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
4		2,8	4,6	1,7	1,6	32,1	19,6
5		3,0	2,0	0,65	0,98	20,0	20,8
6		3,0	2,7	0,9	1,1	38,3	35,4

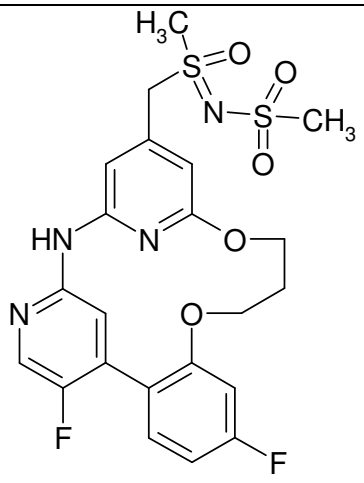
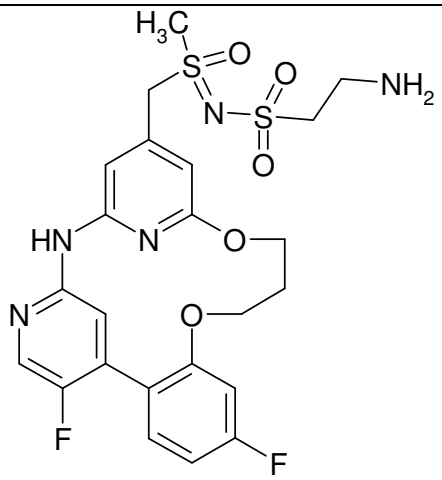
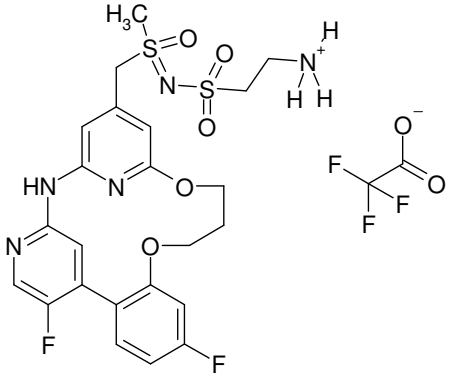
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
7		7,3	2,4	0,3	2,6	50,4	19,5
8		3,8	5,0	1,3	2,3	33,6	14,9
9		18,0	18200	963,7	65	>20000	>307

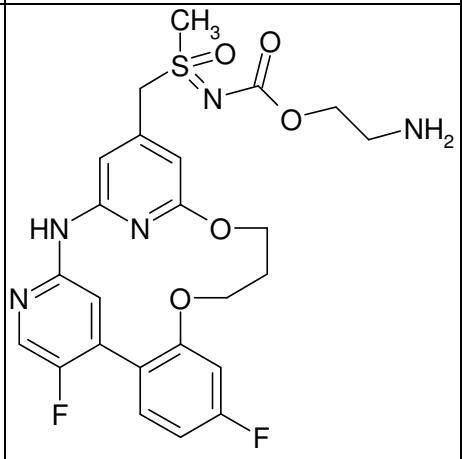
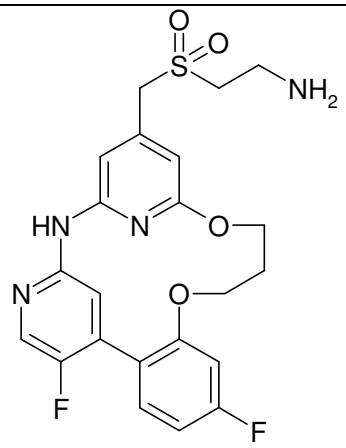
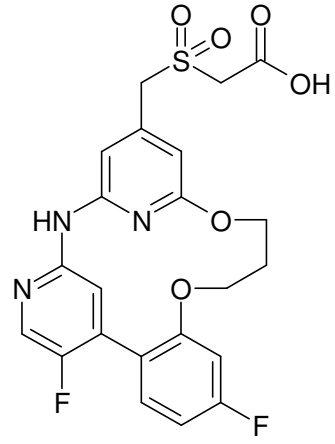
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
10		7,3	415	56,5	27,8	3500	125,7
11		2,5	180	72,6	3,0	2120	702
12		16,5	114	6,9	11,8	890	75,7

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
13		4,0	16,7	4,2	3,2	113	35,3
14		4,8	19,8	4,1	3,6	162	45,3
15		3,8	26	6,8	1,9	237	123,6

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
16		3,9	58,2	14,8	3,9	670	172
17		4,4	5,6	1,3	2,7	35,9	13,5
18		4,9	8,2	1,7	2,9	63,2	21,7

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
19		5,3	15,4	2,9	1,9	159	81,7
20		5,3	11,7	2,2	3,4	44,6	13,2
21		7,3	11,6	1,6	5,9	74,8	12,7

①	Estructura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
22		5,3	19,3	3,7	2,7	195	71,6
23		8,7	30,2	3,5	3,9	272	69,5
24		2,2	13,5	6,2	1,8	166	90,4

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦
25		4,3	5,6	1,3	3,0	18	6,1
26		5,9	10	1,7	3,4	43,7	13,0
27		2,9	2,3	0,8	1,7	6,3	3,7

Tablas 3a y 3b: Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2,

B16F10, A2780 y MOLM-13 por parte de compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe bajo el Método 3 de Materiales y Métodos. Todos los valores de IC_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM, "n.t." significa que los compuestos no han sido evaluados en el ensayo respectivo.

①: Número de Ejemplo

②: Inhibición de proliferación celular HeLa

③: Inhibición de proliferación celular HeLa-MaTu-ADR

④: Inhibición de proliferación celular NCI-H460

⑤: Inhibición de proliferación celular DU145

⑥: Inhibición de proliferación celular Caco-2

⑦: Inhibición de proliferación celular B16F10

⑧: Inhibición de proliferación celular A2780

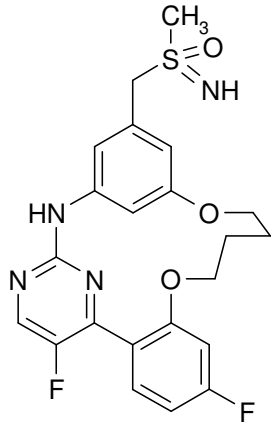
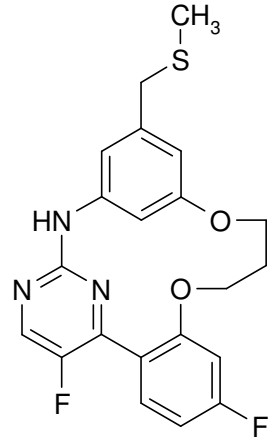
⑨: Inhibición de proliferación celular MOLM-13

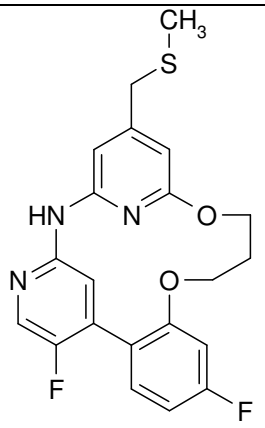
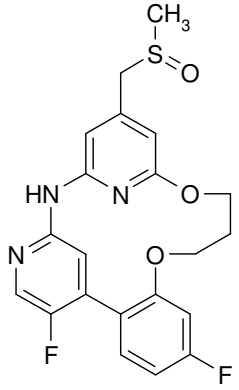
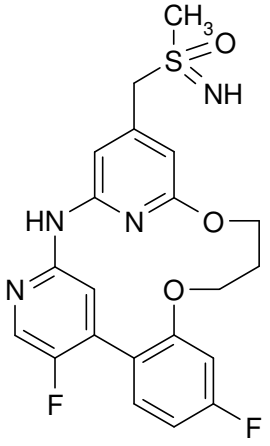
Tabla 3a: Indicaciones representadas por las líneas celulares

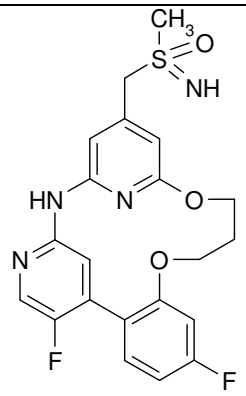
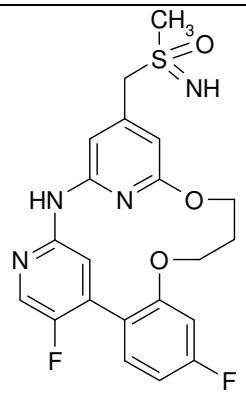
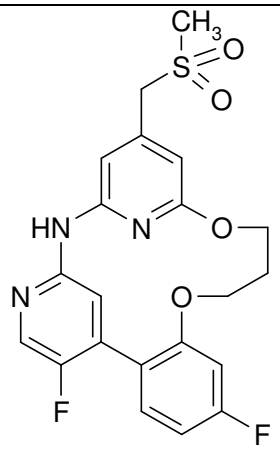
Línea celular	**Fuente**	**Indicación**
HeLa	ATCC	Tumor cervical humano
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlin	Carcinoma cervical humano resistente a multidroga
NCI-H460	ATCC	Carcinoma de pulmón humano de células no pequeñas

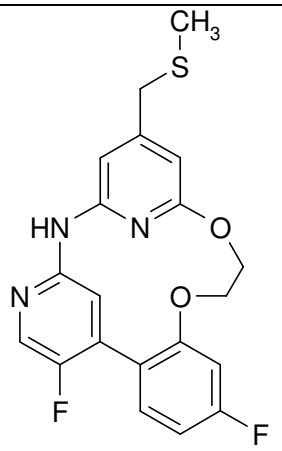
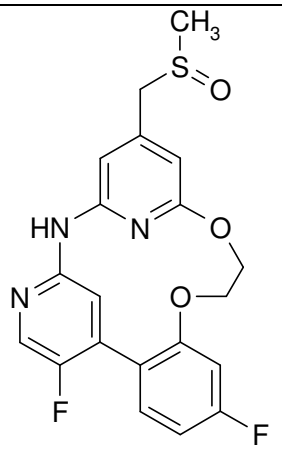
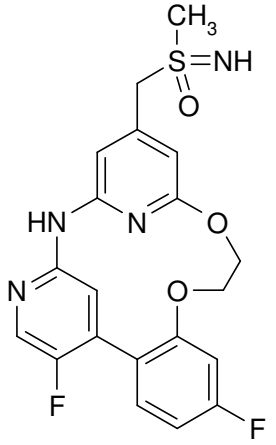
DU 145	ATCC	Carcinoma de próstata humano independiente de hormona
Caco-2	ATCC	Carcinoma colorrectal humano
B16F10	ATCC	Melanoma de ratón
A2780	ECACC	Carcinoma de ovario humano
MOLM-13	DSMZ	Leucemia mieloide aguda humana

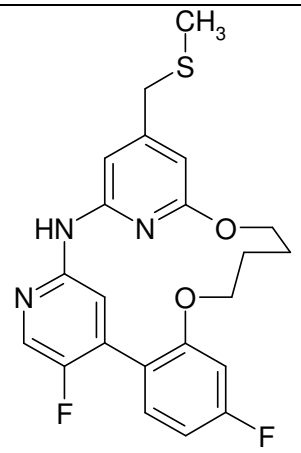
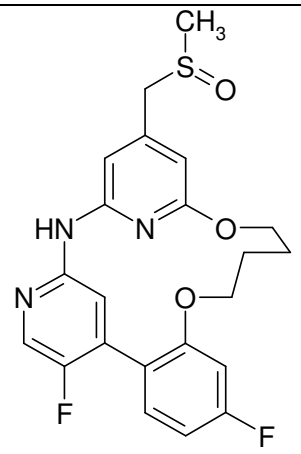
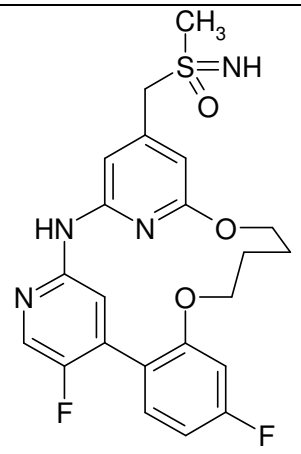
Tabla 3b: Inhibición de la proliferación

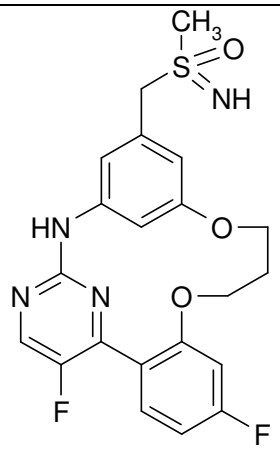
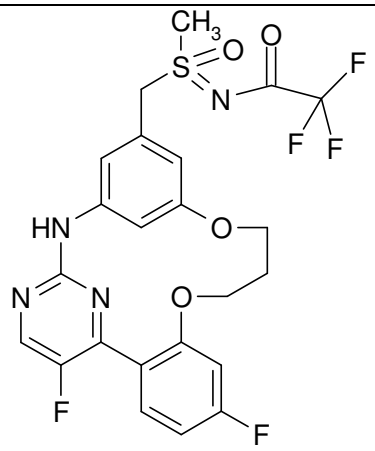
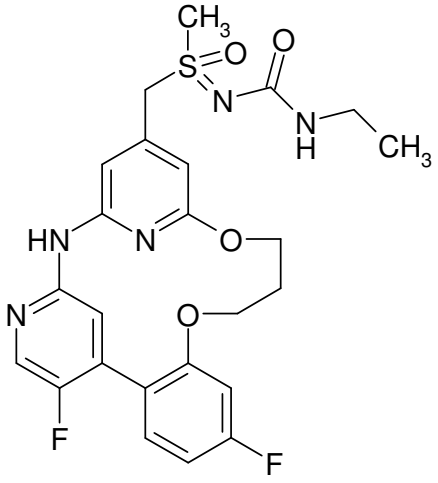
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		8	n.t.	20	10	9	14	n.t.	4
2		62	77	56	111	30	167	n.t.	n.t.

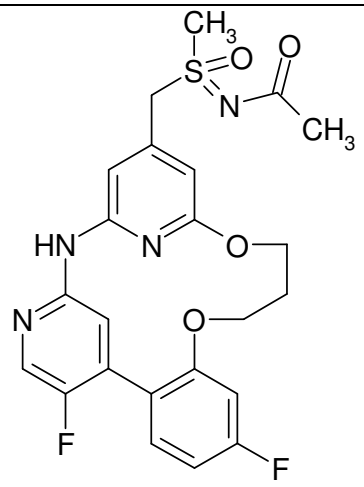
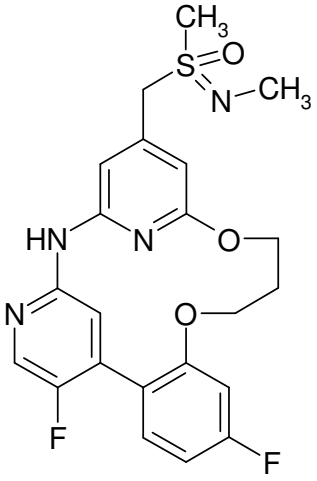
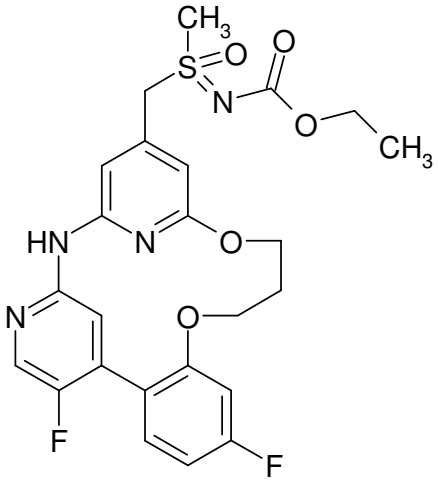
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3		86	70	39	88	<30	81	n.t.	n.t.
4		4	10	12	11	10	14	n.t.	n.t.
5		2	n.t.	6	4	4	4	n.t.	2

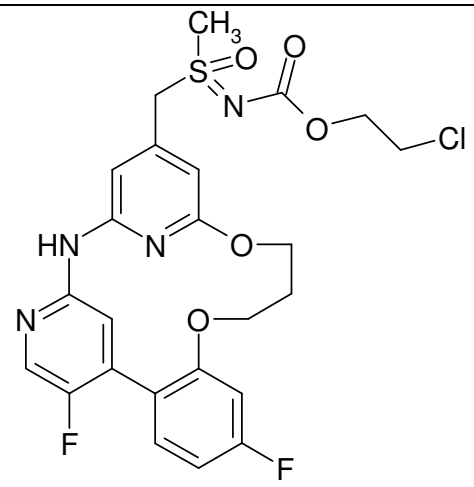
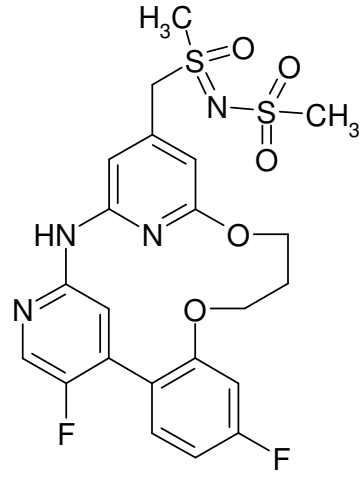
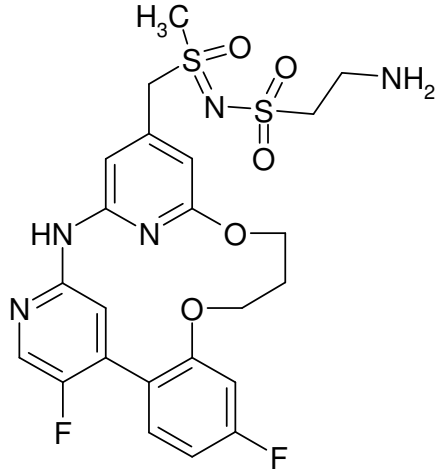
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6		31	5	14	4	5	7	n. t.	n. t.
7		31	5	17	5	6	7	n. t.	n. t.
8		12	9	20	17	11	9	n. t.	n. t.

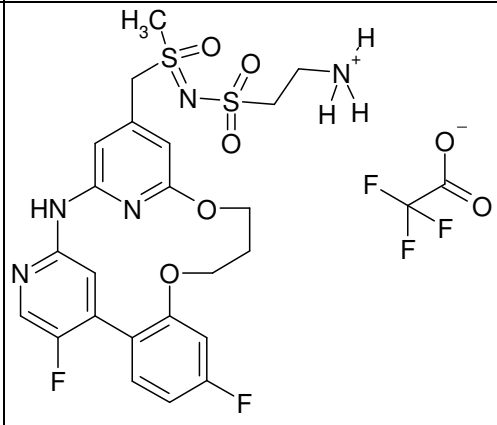
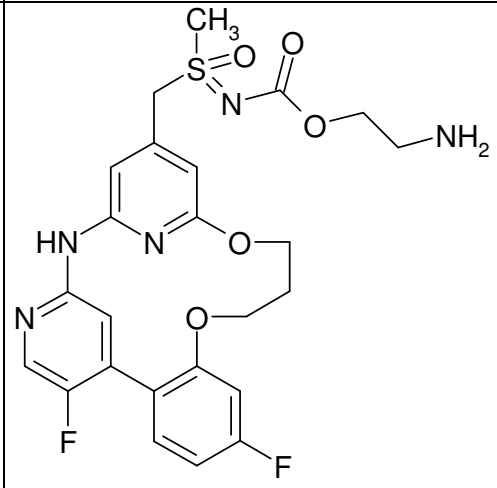
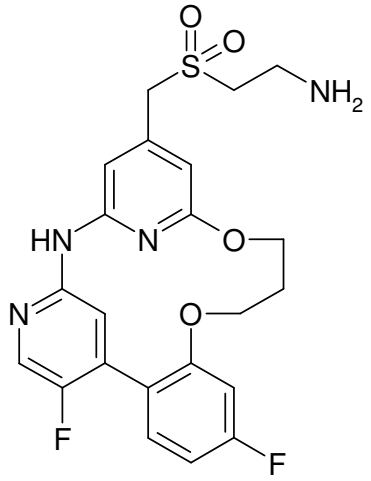
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9		n.t	n.t	n.t.	n.t.	811	n.t.	n.t.	n.t.
10		195	476	393	324	584	410	n.t.	n.t.
11		94	185	186	159	158	200	n.t.	n.t.

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
12		281	207	63	218	61	343	115	n.t.
13		n.t.	31	33	30	22	30	n.t.	n.t.
14		11	20	19	16	13	22	n.t	n.t.

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15		9	14	30	17	17	23	n. t.	n. t.
16		10	12	26	17	15	18	n. t.	n. t.
17		11	25	31	36	21	n.t.	n. t.	n. t.

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18		10	10	27	26	14	n.t.	n.t.	n.t.
19		31	38	49	78	33	n.t.	n.t.	n.t.
20		26	30	35	55	24	n.t.	n.t.	n.t.

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21		11	15	28	31	16	n.t.	n.t.	n.t.
22		17	20	36	40	27	n.t.	n.t.	n.t.
23		57	396	741	833	422	n.t.	n.t.	n.t.

①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24		82	210	391	387	267	n.t.	n.t.	n.t.
25		14	32	109	123	47	n.t.	n.t.	n.t.
26		105	298	395	386	329	n.t.	n.t.	n.t.

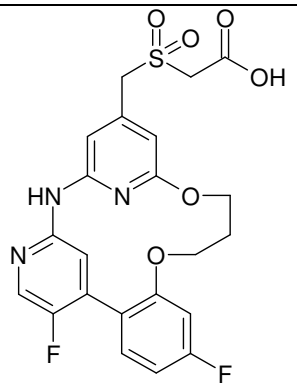
①	**Estructura**	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27		1050	1280	3040	3360	2100	n.t.	n.t.	n.t.

Tabla 4: Permeación de Caco-2 de compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe bajo el Método 5 de Materiales y Métodos.

①: Número de Ejemplo

②: Concentración de compuesto de ensayo indicado en µM.

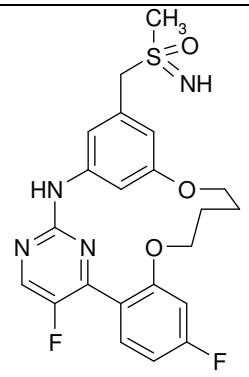
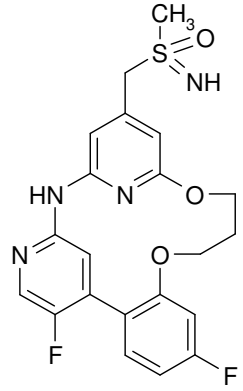
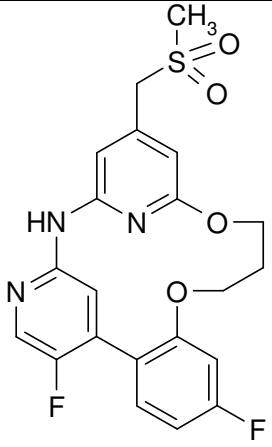
③: P_{app} A-B (M_{ari}) indicado en [nm/s]

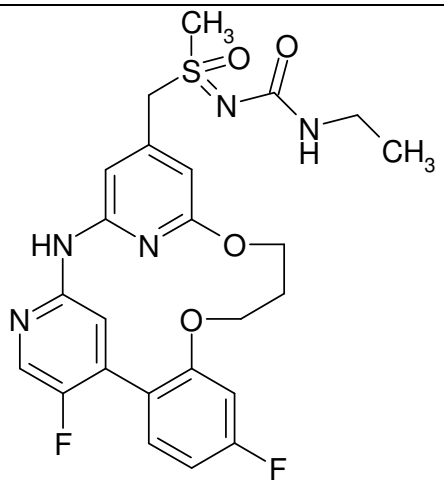
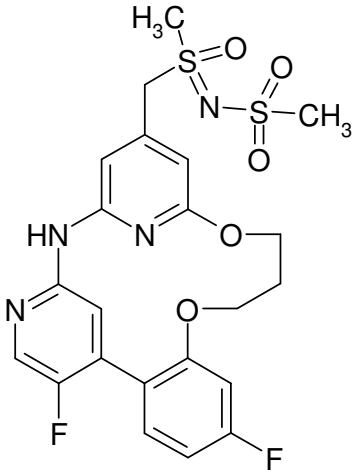
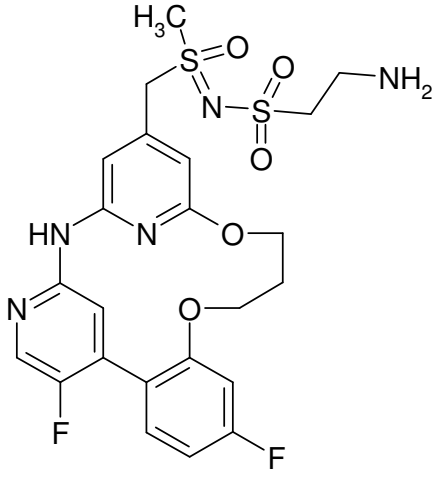
④: P_{app} B-A (M_{ari}) indicado en [nm/s]

⑤: Flujo de salida (Papp B-A / Papp A-B)

Tabla 4

①	**Estructura**	②	③	④	⑤

①	**Estructura**	②	③	④	⑤
1		2	138,6	196,6	1,4
5		2	47	43	0,91
8		2	67	55	0,8

①	**Estructura**	②	③	④	⑤
17		2	87	88	1
22		2	82	126	1,5
23		2	6	442	69,7

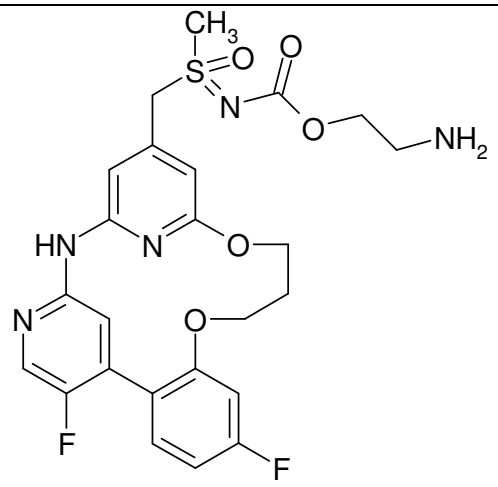
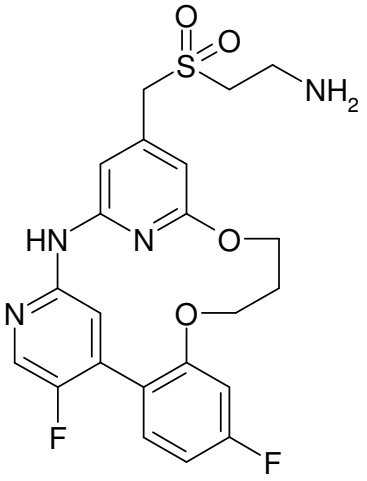
①	**Estructura**	②	③	④	⑤
25		2	4	262	74,5
26		2	12	76	6,5

Tabla 5: Estabilidad en hepatocitos de rata y $t_{1/2}$ en ratas después de la administración in según se determinó mediante el Método 6. y el Método 7. como se describe en Materiales y Métodos.

①: Número de Ejemplo

②: La biodisponibilidad oral máxima caculada (Fmax) basada en los datos de estabilidad en hepatocitos de rata.

③ $t_{1/2}$: vida media terminal (en h) a partir de un estudio *in vivo* después de la administración de bolos i.v. a ratas.

Tabla 5

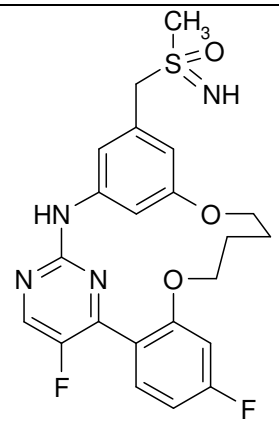
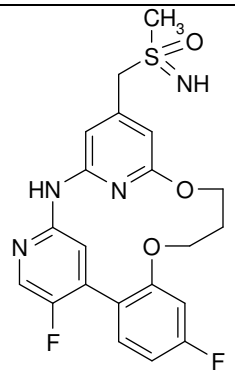
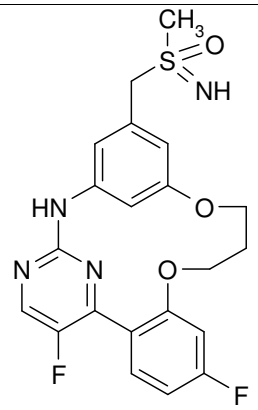
①	**Estructura**	②	③
1		69%	2,2h
5		62%	7,2h
15		76%	4,9h

Tabla 6: Constantes de disociación en el equilibrio K_D

[1/s], constantes de velocidad de disociación k_{off} [1/s], y tiempos de residencia en el blanco [min] según se determinó mediante el Método 8. como se describe en Materiales y Métodos.

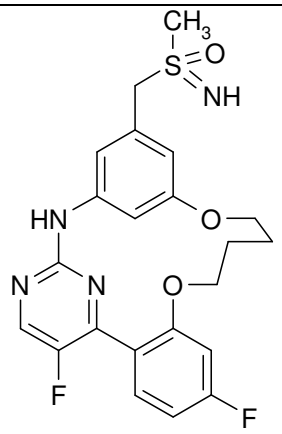
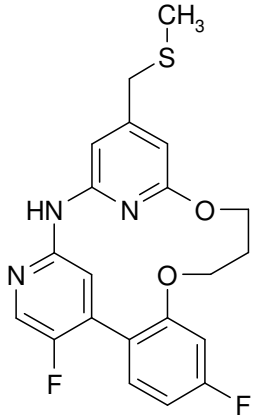
①: Número de Ejemplo

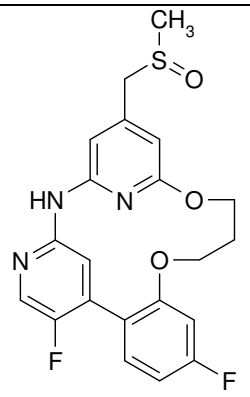
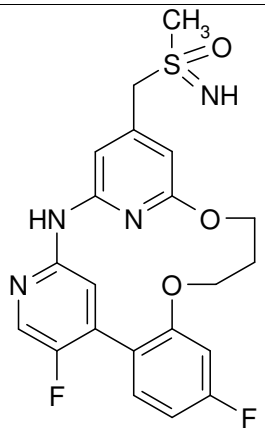
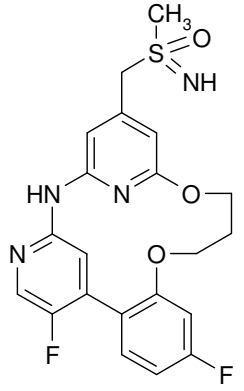
②: Constante de disociación en el equilibrio K_D [1/s]

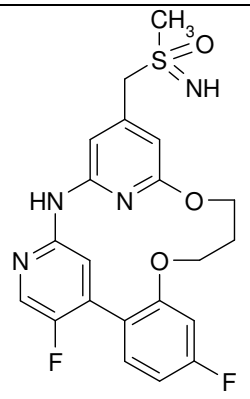
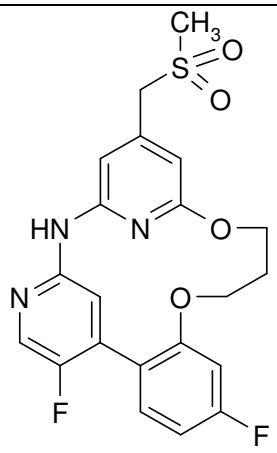
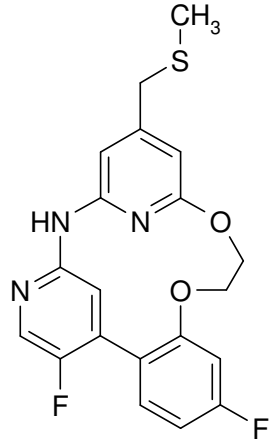
③: Constante de velocidad de disociación k_{off} [1/s]

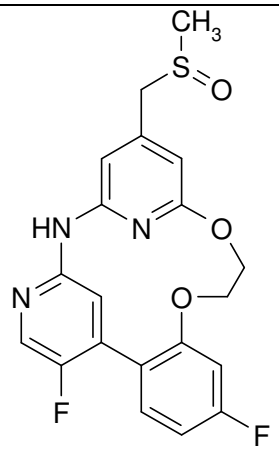
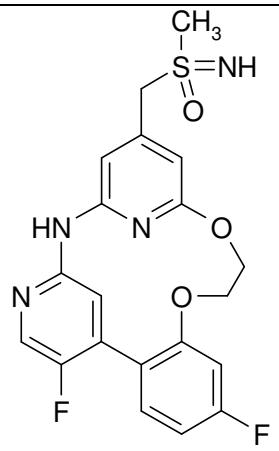
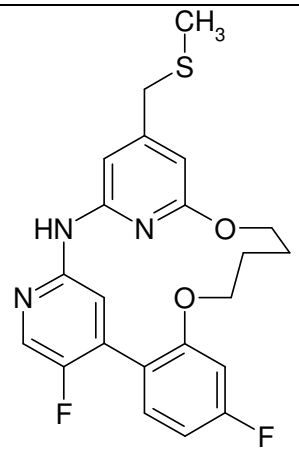
④: Tiempos de residencia en el blanco [min]

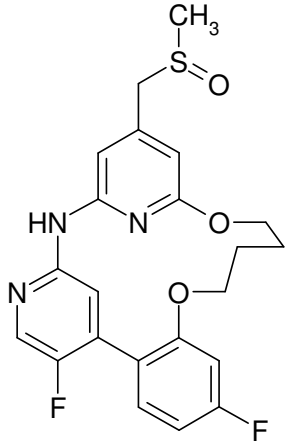
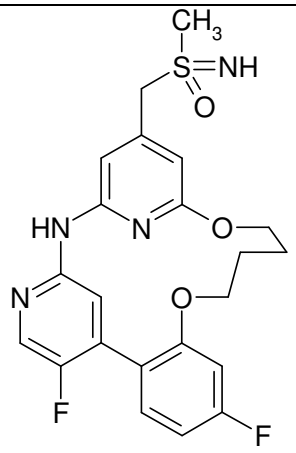
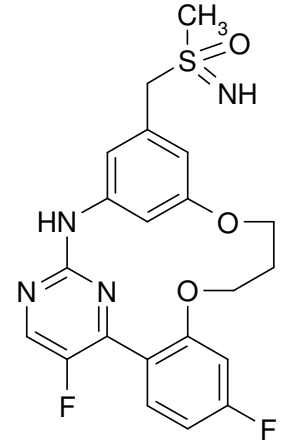
Tabla 6

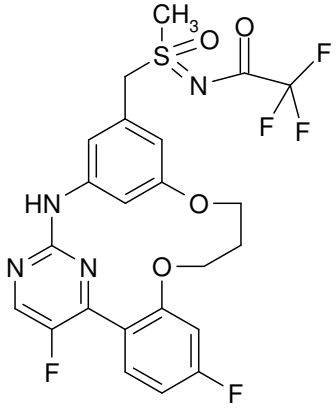
①	**Estructura**	②	③	④
1			<5,0E-5	>333
3			<5,0E-5	>333

①	**Estructura**	②	③	④
4			<5,0E-5	>333
5		3,90E-10	9,30E-05	179,2
6			<5,0E-5	>333

①	**Estructura**	②	③	④
7			<5,0E-5	>333
8			<5,0E-5	>333
9		6,70E-10	2,40E-04	69,4

①	**Estructura**	②	③	④
10		2,00E-09	2,45E-03	6,8
11		8,40E-09	2,90E-03	5,7
12			<5,0E-5	>333

①	**Estructura**	②	③	④
13			<5,0E-5	>333
14			<5,0E-5	>333
15			<5,0E-5	>333

①	**Estructura**	②	③	④
16			<5,0E-5	>333

Las constantes de velocidad de disociación inferiors a 5E-5 s^{-1} no pueden resolverse en el presente ensayo y se informan como < 5E-5 s^{-1}.

Se espera que el prolongado tiempo de residencia de los inhibodores de CDK9 macrocíclicos de acuerdo con la invención resulte en un efecto inhibitorio sostenido contra la señalización de CDK9, contribuyendo a un ataque sostenido del blanco y aumentando la eficacia antitumoral.