



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 137**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)

**C07D 239/46** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765166 .9**

96 Fecha de presentación : **06.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046758**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54

Título: **Sulfoximinas sustituidas como inhibidores de Tie2 y sus sales, composiciones farmacéuticas que las comprenden, métodos para prepararlas y usos de las mismas.**

30

Prioridad: **12.07.2006 EP 06090121**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.06.2011**

73

Titular/es:  
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72

Inventor/es: **Kettschau, Georg;  
Hartung, Ingo;  
Lücking, Ulrich;  
Thierauch, Karl-Heinz;  
Briem, Hans;  
Bömer, Ulf y  
Krueger, Martin**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 362 137 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sulfoximinas sustituidas como inhibidores de Tie2 y sus sales, composiciones farmacéuticas que las comprenden, métodos para prepararlas y usos de las mismas

- 5 La presente invención se refiere a sulfoximinas sustituidas de fórmula general (I) *más abajo* y a sus sales, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas sulfoximinas sustituidas, a métodos para preparar dichas sulfoximinas sustituidas, así como a sus usos.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

10 El crecimiento vascular desregulado desempeña un papel crítico en una variedad de enfermedades inflamatorias, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino. El crecimiento vascular aberrante también está implicado en enfermedades oculares neovasculares, tales como degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética. Adicionalmente, el crecimiento vascular sostenido se acepta como un signo característico del desarrollo de cáncer (Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Cell 2000, 100, 57). Aunque los tumores crecen inicialmente como una masa avascular o apropiándose de vasos del hospedante existentes, el crecimiento más allá de un tamaño de unos pocos mm<sup>3</sup> depende de la inducción del neocrecimiento de vasos a fin de proporcionar suficientemente al tumor con oxígeno y nutrientes. La inducción de la angiogénesis es un prerrequisito que el tumor supera a cierto tamaño (el denominado cambio angiogénico). Una red de interacción de señalizaciones compleja entre las células del cáncer y el microentorno del tumor dispara la inducción del crecimiento de vasos a partir de la vasculatura existente. La dependencia de los tumores con la neovascularización ha conducido a un nuevo paradigma de tratamiento en la terapia contra el cáncer (Ferrara et al. Nature 2005, 438, 967; Carmeliet Nature 2005, 438, 932). El bloqueo de la neovascularización del tumor por pequeñas moléculas o mediante la inhibición, mediada por anticuerpos, de las rutas de transducción de señales relevantes retiene una gran promesa para extender opciones de terapia actualmente disponibles.

25 El desarrollo del sistema cardiovascular implica dos etapas básicas. En la etapa de vasculogénesis inicial, que sólo se produce durante el desarrollo embrionario, los angioblastos se diferencian en células endoteliales, las cuales forman subsiguientemente una red de vasos primitiva. La etapa subsiguiente, denominada angiogénesis, implica la remodelación de la vasculatura inicial y el crecimiento rápido de nuevos vasos (Risau, W. Nature 1997, 386, 671; Jain, R. K. Nat. Med. 2003, 9, 685). Fisiológicamente, la angiogénesis se produce en la curación de heridas, crecimiento muscular, el ciclo femenino y en los estados mórbidos mencionados anteriormente.

30 Se ha encontrado que las tirosina cinasas receptoras de la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las tirosina cinasas receptoras Tie (tirosina cinasa con dominio de homología con la inmunoglobulina y con el factor de crecimiento epidérmico) son esenciales tanto para la angiogénesis del desarrollo como la angiogénesis asociada a enfermedades (Ferrara et al. Nat. Med. 2003, 9, 669; Dumont et al. Genes Dev. 1994, 8, 1897; Sato et al. Nature 1995, 376, 70).

35 En adultos, la tirosina cinasa receptora Tie2 se expresa selectivamente en células endoteliales (CE) de la vasculatura adulta (Schlaeger et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1997, 94, 3058). El análisis inmunohistoquímico demostró la expresión de Tie2 en tejidos de rata adulta que sufren angiogénesis. Durante la foliologénesis ovárica, Tie2 es expresada en neovasos del cuerpo lúteo en desarrollo. Se han identificado cuatro ligandos endógenos – angiopoyetinas 1 a 4 – para el receptor Tie2 transmembránico de tipo 1 (también denominado Tek), mientras que hasta ahora no se han identificado ligandos para el receptor Tie1. La unión del dominio de Tie2 extracelular a los dominios similares a fibrinógeno C-terminales de las diversas angiopoyetinas conduce a efectos celulares significativamente diferentes. Además, se ha postulado que las heterodimerizaciones entre los receptores Tie1 y Tie2 influyen la unión a ligandos.

45 La unión de Ang1 a Tie1 expresada en CE induce fosforilación cruzada del receptor y activación de cinasa, disparando así diversas rutas de señalización intracelulares. La cola C-terminal intracelular de la proteína Tie2 desempeña un papel crucial en la señalización de Tie2 (Shewchuk et al. Structure 2000, 8, 1105). Con la unión al ligando, se induce un cambio conformacional que elimina la cola de C fuera de su conformación inhibitoria, permitiendo así la activación de cinasa mediante fosforilación cruzada de diversos restos de Tyr en la cola de C, que funciona subsiguientemente como sitios de acoplamiento para mediadores aguas abajo que poseen el sitio de unión a fosfotirosina (PTB). Los efectos celulares iniciados por la activación de Tie2 por Ang1 incluyen la inhibición de la apoptosis de CE, la estimulación de la migración de CE y la reorganización de vasos sanguíneos, la supresión de la expresión de genes inflamatorios y la supresión de la permeabilidad vascular (Brindle et al. Circ. Res. 2006, 98, 1014). Contrariamente a la señalización de VEGF-VEGFR en CE, la activación de Tie2 por Ang1 no estimula la proliferación de CE en la mayoría de los experimentos de ensayo publicados.

55 Se demostró que el efecto antiapoptótico de la señalización de Tie2 está mediada principalmente por el eje de señalización de P13K-Akt, que es activado por la unión de la subunidad p85 reguladora de P13K a Y1102 en la cola de C de Tie2 (DeBusk et al. Exp. Cell. Res. 2004, 298, 167; Papapetropoulos et al. J. Biol. Chem. 2000, 275, 9102;

- Kim et al. *Circ. Res.* 2000, 86, 24). Por el contrario, la respuesta quimiotáctica aguas abajo del receptor Tie2 activado requiere la diafonía entre P13K y la proteína adaptadora Dok-R. La localización membránica de Dok-R vía unión de su dominio de homología a plekstrina (PH) a P13K y la unión simultánea a Y1108 en la cola de C de Tie2 vía su dominio PTB conduce a la fosforilación de Dok-R y la señalización aguas abajo vía Nck y Pak-1 (Jones et al. *Mol. Cell Biol.* 2003, 23, 2658; Master et al. *EMBO J.* 2001, 20, 5919). También se cree que el reclutamiento mediado por P13K de la proteína adaptadora ShcA a Y1102 de la cola de C de Tie2 induce el crecimiento celular rápido y efectos de movilidad que implican la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), cinasa de adhesión focal (FAK) y las GTPasas RhoA y Rac1. Otros mediadores aguas abajo de la señalización de Tie2 incluyen la proteína adaptadora Grb2, que media la estimulación de Erk1/2, y la SHP-2 fosfatasa.
- En conclusión, se cree que la activación basal de la ruta de Tie2 por Ang1 mantiene la quiescencia e integridad del endotelio de la vasculatura adulta proporcionando una señal de supervivencia celular para las CE y manteniendo la integridad del forro de vasos sanguíneos de CE (Peters et al. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004, 59, 51).
- En contraste con Ang1, Ang2 no es capaz de activar Tie2 en CE salvo que Ang2 esté presente en concentración elevada o durante períodos prolongados. Sin embargo, Ang2 funciona como un agonista de Tie2 en células no endoteliales transfectadas con Tie2. La base estructural para esta dependencia de contexto de la interacción Ang2-Tie2 no se comprende hasta la fecha.
- En células endoteliales, sin embargo, Ang2 funciona como antagonista de Tie2 y de este modo bloquea la actividad agonista de Ang1 (Maisonpierre et al. *Science* 1997, 277, 55). La unión de Ang2 a Tie2 evita la activación de Tie2 mediada por Ang1, lo que conduce a la desestabilización de los vasos y da como resultado la regresión de los vasos en ausencia de estímulos proangiogénicos tales como VEGF. Mientras que Ang1 está expresada ampliamente por células periendotheliales en vasculatura quiescente tal como pericitos o células del músculo liso, la expresión de Ang2 se produce en áreas de angiogénesis continuada. Ang2 se puede almacenar en cuerpos de Weibel-Palade en el citoplasma de CE, permitiendo una respuesta vascular rápida con la estimulación.
- Ang1 y Ang2 son expresados en el cuerpo lúteo, localizándose Ang2 en el borde conductor de los vasos proliferantes, y localizándose Ang1 difusamente detrás del borde conductor. La expresión de Ang2 es iniciada *entre otros* por hipoxia (Pichiule et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 12171). Ang2 está aumentada en la vasculatura tumoral, y representa uno de los marcadores tumorales más tempranos. En el tejido tumoral hipóxico, la expresión de Ang2 induce permeabilidad de los vasos y – en presencia de, por ejemplo, VEGF proangiogénico – activa la angiogénesis. Tras la proliferación de CE mediada por VEGF y el crecimiento rápido de vasos, la maduración de los nuevos vasos formados necesita nuevamente la activación de Tie2 por Ang1. Por lo tanto, un balanceo sutil de la actividad de Tie2 desempeña un papel bisagra en las etapas temprana así como tardía de la neovascularización. Estas observaciones hacen a la RTK Tie2 una diana atractiva para la terapia antiangiogénica en enfermedades provocadas por o asociadas con crecimiento vascular desregulado. Sin embargo, todavía falta demostrar si la selección como diana de la ruta de Tie2 sola será suficiente para lograr el bloqueo eficaz de la neovascularización. En ciertas enfermedades o subtipos de enfermedades puede ser necesario o más eficaz bloquear simultáneamente varias rutas de señalización relevantes para la angiogénesis.
- Se han discutido diversas teorías para explicar los efectos diferenciales de Ang1 y Ang2 sobre los sucesos de señalización aguas abajo de Tie2. La unión de Ang1 y Ang2 de una manera estructuralmente diferente al ectodominio de Tie2 podría inducir cambios conformacionales específicos de ligandos del dominio de cinasa intracelular que explican efectos celulares diferentes. Sin embargo, estudios mutacionales señalan hacia sitios de unión similares de Ang1 y Ang2. Por el contrario, diversas publicaciones se han centrado sobre diferentes estados de oligomerización de Ang1 frente a Ang2 como base para diferentes estados de multimerización de receptores con la unión a ligandos. Sólo Ang1 presente en su tetrámero o estructura de orden superior inicia la activación de Tie2 en CE, mientras que se informó que Ang2 existe como homodímero en su estado nativo (Kim et al. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 20126; Davis et al. *Nat. Struc. Biol.* 2003, 10, 38; Barton et al. *Structure* 2005, 13, 825). Finalmente, las interacciones específicas de Ang1 o Ang2 con correceptores específicos de células adicionales podrían ser las responsables de los diferentes efectos celulares de la unión de Ang1 frente a Ang2 a Tie2. Se ha dado a conocer que la interacción de Ang1 con integrina  $\alpha 5\beta 1$  es esencial para ciertos efectos celulares (Carlson et al. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 26516; Dallabrida et al. *Circ. Res.* 2005, 96, e8). La integrina  $\alpha 5\beta 1$  se asocia constitutivamente con Tie2 e incrementa la afinidad de unión al receptor para Ang1, dando como resultado el inicio de la señalización aguas abajo a menores concentraciones del efector de Ang1 en situaciones en las que la integrina  $\alpha 5\beta 1$  está presente. Sin embargo, la estructura cristalina recientemente resuelta del complejo Tie2-Ang2 sugiere que ni el estado de oligomerización ni un modo de unión diferente provocan los efectos celulares opuestos (Barton et al. *Not. Struc. Mol. Biol.* 2006, 13, 524).
- La señalización de Ang1-Tie2 desempeña también un papel en el desarrollo del sistema linfático y en el mantenimiento y crecimiento rápido linfático (Tammela et al. *Blood* 2005, 105, 4642). Una diafonía íntima entre la señalización de Tie2 y VEGFR-3 en linfangiogénesis parece igualar a la diafonía de Tie2-KDR en la angiogénesis de vasos sanguíneos.

Una multitud de estudios ha subrayado la importancia funcional de la señalización de Tie2 en el desarrollo y mantenimiento de la vasculatura. La destrucción de la función de Tie2 en ratones transgénicos Tie2<sup>-/-</sup> conduce a letalidad embrionaria temprana entre los días 9,5 y 12,5 como consecuencia de anomalías vasculares. Los embriones Tie2<sup>-/-</sup> no desarrollan la jerarquía de vasos normal, sugiriendo un fallo de la ramificación y diferenciación vasculares. El corazón y los vasos en embriones Tie2<sup>-/-</sup> muestran una menor protección de las CE y una menor interacción entre CE y la matriz de células del músculo liso/pericitos subyacente. Los ratones que carecen de expresión de Ang1 funcional, y los ratones que sobreexpresan Ang2, presentan un fenotipo reminiscente del fenotipo de ratones Tie2<sup>-/-</sup> (Suri et al. Cell 1996, 87, 1171). Los ratones Ang2<sup>-/-</sup> tienen profundos defectos en el crecimiento y formación de patrón de la vasculatura linfática, y no remodelan ni retroceden la vasculatura hialoide del cristalino neonatal (Gale et al. Dev. Cell 2002, 3, 411). Ang1 rescató los defectos linfáticos, pero no los defectos de remodelación vascular. Por lo tanto, Ang2 puede funcionar como un antagonista de Tie2 en la vasculatura sanguínea, pero como un agonista de Tie2 en el desarrollo de la vasculatura linfática, sugiriendo papeles redundantes de Ang1 y Ang2 en el desarrollo linfático.

La activación aberrante de la ruta de Tie2 está implicada en diversos marcos patológicos. La activación de mutaciones de Tie2 que conducen a un aumento de la actividad de cinasa Tie2 dependiente de ligandos e independiente de ligandos provoca malformaciones venosas heredadas (Vikkula et al. Cell 1996, 87, 1181). Se han dado a conocer niveles incrementados de ARNm y de proteína de Ang1, así como una activación de Tie2 incrementada, en pacientes con hipertensión pulmonar (PH). La tensión arterial pulmonar incrementada en pacientes con PH resulta de un aumento de la cobertura de las arteriolas pulmonares con células del músculo liso (Sullivan et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 12331). En enfermedades inflamatorias crónicas, como en psoriasis, Tie2 y los ligandos Ang1 y Ang2 están enormemente aumentados en lesiones, mientras que se produce una disminución significativa en la expresión de Tie2 y ligandos bajo tratamiento antipsoriásico (Kuroda et al. J. Invest. Dermatol 2001, 116, 713). Recientemente se ha demostrado la asociación directa de la patogénesis de la enfermedad con la expresión de Tie2 en ratones transgénicos que sobreexpresan Tie2 (Voskas et al. Am. J. Pathol. 2005, 166, 843). En estos ratones, la sobreexpresión de Tie2 provoca un fenotipo similar a psoriasis (tal como engrosamiento epidérmico, crestas interpapilares e infiltración linfocítica). Estas anomalías de la piel se resuelven completamente con la supresión de la expresión transgénica, ilustrando de ese modo una dependencia completa de la señalización de Tie2 para el mantenimiento y progresión de la enfermedad. Un estudio reciente subrayó la conexión del eje de la señalización de Ang1/Ang2-Tie2 a la inducción de la inflamación (Fiedler et al. Nat. Med. 2006, 12, 235). Por lo tanto, es de esperar que la inhibición de la ruta de señalización de Tie2 sea útil en la terapia de un amplio intervalo de enfermedades inflamatorias.

Se investigó la expresión de Tie2 en muestras de cáncer de mama humano, y la expresión de Tie2 se encontró en el endotelio vascular tanto en el tejido de mama normal como en el tejido tumoral. La proporción de microvasos positivos a Tie2 se incrementó en tumores, en comparación con el tejido de mama normal (Peters et al. Br. J. Canc. 1998, 77, 51). Sin embargo, se observó heterogeneidad significativa en la expresión de Tie2 endotelial en muestra clínica procedente de una variedad de cánceres humanos (Fathers et al. Am. J. Path. 2005, 167, 1753). Por el contrario, se encontró que Tie2 y las angiopoyetinas están muy expresadas en el citoplasma de células de adenocarcinoma colorrectal humano, indicando la presencia potencial de un bucle de crecimiento autocrino/paracrino en ciertos cánceres (Nakayama et al. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 964). Se postuló un bucle de Ang1-Ang2-Tie2 autocrino/paracrino similar para ciertas estirpes celulares de cáncer gástrico humano (Wang et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 337, 386).

La importancia del eje de señalización de Ang1-Tie2 se puso a prueba con diversas técnicas bioquímicas. La inhibición de la expresión de Ang1 mediante un enfoque de ARN antisentido dio como resultado la disminución del crecimiento del tumor de xenoinjerto (Shim et al. Int. J. Canc. 2001, 94, 6; Shim et al. Exp. Cell Research 2002, 279, 299). Sin embargo, otros estudios dan a conocer que la sobreexpresión experimental de Ang1 en modelos de tumores conduce a una disminución del crecimiento del tumor (Hayes et al. Br. J. Canc. 2000, 83, 1154; Hawighorst et al. Am. J. Pathol. 2002, 160, 1381; Stoeltzing et al. Cancer Res. 2003, 63, 3370). Estos últimos resultados se pueden racionalizar mediante la capacidad de los ligandos para estabilizar la protección endotelial de vasos haciendo a los vasos menos sensibles a estímulos angiogénicos. La interferencia con la dinámica de la señalización de Ang1-Tie2, bien mediante sobreestimulación o bien mediante privación de estímulo, conduce aparentemente a fenotipos similares.

Se ensayó la importancia farmacológica de la inhibición de la señalización de Tie2 aplicando diversos enfoques de moléculas no pequeñas. Se demostró que un inhibidor peptídico de Ang1/2 que se une a Tie2 inhibe la migración de HUVEC inducida por Ang1 e inhibe la inducción de la angiogénesis en un modelo in vivo (Tournaire et al. EMBO Rep. 2005, 5, 1). La angiogénesis córnea inducida por medio acondicionado para células tumorales se inhibió mediante un receptor Tie2 soluble (sTie2) recombinante, a pesar de la presencia de VEGF (Lin et al. J. Clin. Invest. 1997, 100, 2072; véase también Singh et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 2005, 332, 194). La terapia génica mediante sTie2 suministrado por un vector adenovírico fue capaz de reducir las tasas de crecimiento tumoral de un carcinoma mamario murino y un melanoma murino, y dio como resultado la reducción de la formación de metástasis (Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 8829). Se observaron efectos similares con constructos de sTie2 relacionados (Siemeister et al. Cancer Res. 1999, 59, 3185) y un constructo de Tek-Fc (Fathers et al. Am. J. Path.

2005, 167, 1753).

Se demostró que los intracuerpos anti-Tie2 suministrados mediante adenovirus inhiben el crecimiento de un sarcoma de Kaposi humano y un carcinoma de colon humano al administrarlos de forma peritumoral (Popkov et al. Cancer Res. 2005, 65, 972). El análisis histopatológico reveló un descenso notable en la densidad de vasos en tumores tratados frente a tumores del control. La supresión simultánea fenotípica de KDR y Tie2 mediante un intradiacuerpo suministrado por adenovirus dio como resultado una inhibición significativamente mayor del crecimiento de un modelo de xenoinjerto de melanoma humano que la supresión de KDR sola (Jendreyko et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 8293). De forma similar, el intradiacuerpo Tie2-KDR biespecífico fue más activo en un ensayo de inhibición de la formación de tubos de CE *in vitro* que los dos intracuerpos mono-específicos solos (Jendreyko et al. J. Biol. Chem. 2003, 278, 47812). El tratamiento sistemático de ratones que tienen tumores con anticuerpos que bloquean Ang2 y con proteínas de fusión de péptido-Fc condujo a la estasis tumoral y a la eliminación del tumor presente en un subconjunto de animales (Oliner et al. Cancer Cell 2004, 6, 507). Para un informe reciente sobre un enfoque de inmunización, véase Luo et al. Clin. Cancer Res. 2006, 12, 1813.

Sin embargo, a partir de los estudios anteriores que usan técnicas bioquímicas para interferir con la señalización de Tie2, no está claro si se observarán fenotipos similares con inhibidores de moléculas pequeñas de la actividad de cinasa Tie2. Los inhibidores de moléculas pequeñas de cinasas bloquean por definición sólo aquellos efectos celulares que están mediados por la actividad de cinasa de los receptores, y no aquellos que pueden implicar a la cinasa sólo como un correceptor o componente de andamiaje en complejos de múltiples enzimas. Hasta ahora, los estudios que describen efectos farmacodinámicos *in vivo* de inhibidores de Tie2 de moléculas pequeñas son raros (Scharpfenecker et al. J. Cell Sci. 2005, 118, 771; J. M. Chen, Medicinal Chemistry and High Speed Synthesis – The Tie-2 story; presentación realizada en el Centenario de AACR, Abril 2007, Los Angeles, U.S.A.). Todavía queda por demostrar que los inhibidores de moléculas pequeñas de la cinasa Tie2 serán tan eficaces inhibiendo la angiogénesis como por ejemplo los anticuerpos de ligandos, receptores señuelos solubles o intracuerpos de receptores. Como se explica anteriormente, en ciertos marcos, la inhibición de la señalización de Tie2 sola puede no ser suficiente para inducir un efecto antiangiogénico adecuado. La inhibición simultánea de varias rutas de señalización importantes de la angiogénesis podría superar tales insuficiencias. En conclusión, existe una gran necesidad de nuevos quimiotipos para inhibidores de moléculas pequeñas de la cinasa Tie2. El ajuste fino de actividades antiangiogénicas aditivas así como parámetros farmacocinéticos tales como, por ejemplo, solubilidad, permeabilidad de la membrana, distribución de tejidos y metabolismo, permitirá finalmente escoger compuestos de perfiles exactos para diversas enfermedades provocadas por o asociadas con el crecimiento vascular desregulado.

#### TÉCNICA ANTERIOR

Hasta la fecha, se ha aprobado un pequeño número de agentes terapéuticos con actividad antiangiogénica para el tratamiento del cáncer. La avastatina (Bevacizumab), un anticuerpo que neutraliza VEGF, bloquea la señalización de KDR y VEGFR1, y se ha aprobado para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. El inhibidor de cinasa de pequeña molécula de múltiples dianas Nexavar (Sorafenib) inhibe *entre otros* miembros de la familia de VEGFR, y se ha aprobado para el tratamiento de carcinoma de células renales avanzado. Sutent (Sunitinib), otro inhibidor de cinasa de múltiples dianas con actividad frente a los miembros de la familia de VEGFR, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) o tumores renales avanzados. Otros varios inhibidores de moléculas pequeñas de dianas importantes para la angiogénesis están en desarrollo clínico y preclínico.

AMG-386, una proteína de fusión de Fc recombinante dirigida a la angiopoyetina, está en desarrollo clínico de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados. Varios inhibidores de moléculas pequeñas de múltiples dianas con actividad frente a Tie2 están (o han estado) en evaluación preclínica para la terapia contra el cáncer, incluyendo ABT-869, CE-245677, GW697465A y A-422885.88 (BSF466895). Sin embargo, se informó que el primer compuesto posee una mayor actividad inhibitoria frente a otras dianas de cinasas, incluyendo cinasas no angiogénicas y cinasas oncogénicas. Por lo tanto, este agente no se considera que es un agente antiangiogénico puro, y todavía queda por demostrar su aplicabilidad a enfermedades no cancerígenas.

Las pirimidinas y sus derivados se han descrito frecuentemente como agentes terapéuticos para diversas enfermedades. Diversas solicitudes de patentes publicadas recientemente describen su uso como inhibidores de proteína cinasas, por ejemplo en los documentos WO2001064654 y WO 2002096888 para uso como inhibidores de CDK, en el documento WO2003032997 para uso como inhibidores de CDK y Aurora A cinasa, en el documento WO 2003063794 para uso como inhibidores de Syk cinasa, en el documento WO 2003078404 para uso como inhibidores de ZAP-70 y/o Syk o FAK cinasa, en el documento WO 2004074244 para uso como inhibidores de PLK, en el documento WO 2005026158 como inhibidores de ZAP-70 y/o Syk cinasa, y en el documento WO 2005026130 como inhibidores de Alk.

Más específicamente, ciertos derivados pirimidínicos 2,4-diaminosustituidos se han descrito como inhibidores de proteína cinasas implicadas en la angiogénesis, tales como VEGFR-2 (KDR) y/o Tie2 cinasa, por ejemplo 2,4-diaminopirimidinas sustituidas con bencimidazol (documento WO 2003074515) o bis-2,4-anilino-pirimidinas

(documento WO 2003066601).

Se ha dado a conocer que la incorporación de pirimidinas en una estructura bicíclica proporciona compuestos con actividad inhibitora dual de Tie2/VEGFR-2 (documento WO 2003022582). Se ha dado a conocer que los derivados pirimidínicos, en los que la pirimidina constituye una parte de un sistema anular macrocíclico, son inhibidores de las CDK y/o los VEGFR (documento 2004026881), o de CDK2 y/o CDK5, respectivamente (documento WO 2004078682). Muy recientemente, los macrociclos que contienen una pirimidina han sido descritos como inhibidores de Tie2 (documentos WO 2006066956 y WO 2006066957 (EP 1674469 y EP 1674470)). Las pirimidinas sustituidas con sulfoximina han sido descritas muy recientemente (documento WO2005037800) como potentes inhibidores de CDK y VEGFR.

#### 10 PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

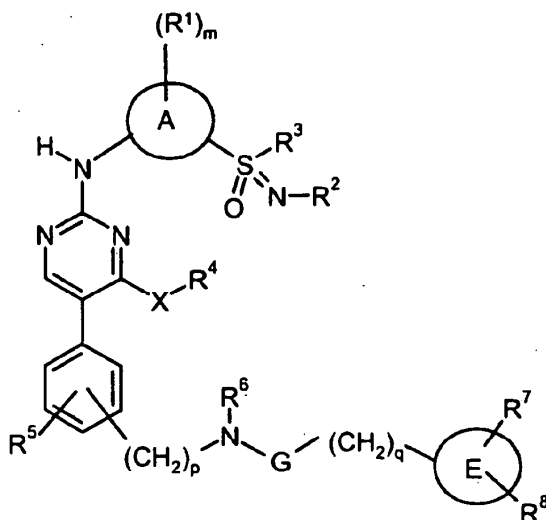
A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de Tie2 y otras cinasas implicadas en la angiogénesis, existe una necesidad bien reconocida de nuevos quimiotipos de inhibidores de Tie2 cinasas para ser usados para el tratamiento de trastornos oncológicos y/o no oncológicos que ofrezcan una o más ventajas con respecto a los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como:

- 15
- actividad y/o eficacia mejoradas
  - perfil de selectividad de cinasas beneficioso según la necesidad terapéutica respectiva
  - perfil mejorado de efectos secundarios, tales como menor número de efectos secundarios indeseados, menor intensidad de los efectos secundarios, o (cito)toxicidad reducida
  - propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y fluidos corporales
- 20
- propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permitan por ejemplo la reducción de la dosis o un programa de dosificación más fácil
  - fabricación más fácil de la sustancia farmacéutica, por ejemplo mediante rutas sintéticas más cortas o una purificación más fácil.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

25 Sorprendentemente, se ha encontrado que el nuevo problema técnico expuesto anteriormente se ha resuelto de manera inesperada por los inventores proporcionando un nuevo quimiotipo para inhibidores potentes de tirosina cinasa receptora Tie2 específica de células endoteliales. Además de ser inhibidores potentes de Tie2, se encontró sorprendentemente que los compuestos de la presente invención poseen una potencia significativamente menor como inhibidores de CDK2.

30 Por tanto, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula general I:



(I),

en la que

- A y E son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;
- 5 G se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ -,  $-\text{S}(\text{O})_2$ -, y  $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}$ -;
- X se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{O}$ -,  $-\text{S}$ -, y  $-\text{NR}^{10}$ -;
- Y se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{alquileno}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y  $-\text{cicloalquileno}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ;
- $\text{R}^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ , y  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$
- 10  $\text{R}^2$  representa hidrógeno,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{-(CH}_2)_r\text{-Si}(\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ , o se selecciona de un grupo que consiste en  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alqueniilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquinilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{heterocicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -,  $-(\text{CH}_2)_s\text{-arilo}$  y  $-(\text{CH}_2)_s\text{-heteroarilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OR}^{11a}$ ,  $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ ;
- 15  $\text{R}^3$  se selecciona de un grupo que consiste en  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alqueniilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquinilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_t\text{-arilo}$  y  $-(\text{CH}_2)_t\text{-heteroarilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OR}^{11b}$ ,  $-\text{NR}^{11b}\text{R}^{12b}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14b}$ ;
- 20  $\text{R}^4$  se selecciona de un grupo que consiste en  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alqueniilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquinilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{heterocicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_u\text{-arilo}$  y  $-(\text{CH}_2)_u\text{-heteroarilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{heterocicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{OR}^{11c}$ ,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{12c}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13c}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14c}$ ;
- 25  $\text{R}^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OR}^{11d}$   $-\text{NR}^{11d}\text{R}^{12d}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquil C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$  y  $-\text{alquil C}_1\text{-C}_6\text{-carbonilo}$ ,
- 30  $\text{R}^6$  es hidrógeno o  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
- $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-(\text{CH}_2)_v\text{OR}^{11e}$ ,  $-(\text{CH}_2)_v\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ ,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{heterocicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquil C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ ,  $-(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{R}^{13e}$ ,  $-(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$  y  $-(\text{CH}_2)_v\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ ;
- 35  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno y  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
- $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$ ,  
 $\text{R}^{11d}$ ,  $\text{R}^{11e}$ ,  $\text{R}^{11f}$ ,  $\text{R}^{11g}$ ,  
 $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{12a}$ ,  $\text{R}^{12b}$ ,  $\text{R}^{12c}$ ,
- 40  $\text{R}^{12d}$ ,  $\text{R}^{12e}$ ,  $\text{R}^{12f}$  independientemente entre sí representan hidrógeno,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13f}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alcoxi}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alqueniilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquinilo}$  de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-\text{heterocicloalquilo}$  de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_x\text{-arilo}$  y  $-(\text{CH}_2)_x\text{-heteroarilo}$ , en los que dichos restos de  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$ ,  $\text{R}^{11d}$ ,  $\text{R}^{11e}$ ,  $\text{R}^{11g}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{12a}$ ,  $\text{R}^{12b}$ ,  $\text{R}^{12c}$ ,  $\text{R}^{12d}$ ,  $\text{R}^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OR}^{11f}$ ,  $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{haloalcoxi}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquil C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , y en los que dichos restos de  $\text{R}^{11f}$ ,  $\text{R}^{12f}$  están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-\text{alquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{haloalquilo}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{haloalcoxi}$  de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{alquil C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o están sustituidos una vez con  $-\text{OR}^{11f}$
- 50

- o -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>; o
- R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>11a</sup> y R<sup>12a</sup>,  
R<sup>11b</sup> y R<sup>12b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>12c</sup>,  
R<sup>11d</sup> y R<sup>12d</sup>, R<sup>11e</sup> y R<sup>12e</sup>  
5 y R<sup>11f</sup> y R<sup>12f</sup> independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>, -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>, -NR<sup>11d</sup>R<sup>12d</sup>, -NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>, y -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en -NR<sup>11g</sup>, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- R<sup>13</sup>, R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>,  
R<sup>13e</sup> y R<sup>13f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>14</sup>, R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup>,  
R<sup>14c</sup> y R<sup>14f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -NR<sup>19a</sup>R<sup>20a</sup>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan independientemente entre sí -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo;
- 30 R<sup>18</sup> y R<sup>18a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-heteroarilo, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o
- 35 R<sup>18</sup> y R<sup>18a</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, mediante un miembro del grupo que consiste en -NR<sup>11g</sup>, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;
- 40 R<sup>19</sup>, R<sup>19a</sup>, R<sup>20</sup>, y R<sup>20a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-fenilo;
- m y r representan, independientemente entre sí, un número entero de 1 ó 2;
- n, p, q, r, s, t, u, v,  
x, y y z representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4,
- 45 en la que, cuando m representa un número entero de 2, dichos sustituyentes R<sup>1</sup> son independientes entre sí; o una sal, un N-óxido, un solvato.
- De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, más arriba, en la que
- A y E son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que



		consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;
	G	se selecciona del grupo que consiste en $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ -, $-\text{S}(\text{O})_2$ - y $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}$ -;
	X	se selecciona del grupo que consiste en $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - y $-\text{NR}^{10}$ -;
	Y	se selecciona del grupo que consiste en $-\text{alquileo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ y $-\text{cicloalquileo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_6$ ;
5	$\text{R}^1$	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{11}$ , $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ , $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ ;
10	$\text{R}^2$	representa hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13a}$ , $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ o $-\text{S}(\text{O})_2(\text{CH}_2)_r\text{-Si}(\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ , o se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ y $-(\text{CH}_2)_s\text{-arilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{OR}^{11a}$ , $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13a}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14a}$ ;
15	$\text{R}^3$	se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ y $-(\text{CH}_2)_t\text{-arilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{OR}^{11b}$ , $-\text{NR}^{11b}\text{R}^{12b}$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13b}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14b}$ ;
20	$\text{R}^4$	se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alqueno}$ de $\text{C}_2\text{-C}_6$ , $-\text{alquino}$ de $\text{C}_2\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{heterocicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-(\text{CH}_2)_u\text{-arilo}$ y $-(\text{CH}_2)_v\text{-heteroarilo}$ , en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{heterocicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{OR}^{11c}$ , $\text{NR}^{11c}\text{R}^{12c}$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13c}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14c}$ ;
	$\text{R}^5$	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{OR}^{11d}$ y $-\text{NR}^{11d}\text{R}^{12d}$ ;
	$\text{R}^6$	es hidrógeno o $-\text{alquilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
25	$\text{R}^7, \text{R}^8$	son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, $-(\text{CH}_2)_w\text{OR}^{11e}$ , $-(\text{CH}_2)_v\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ , $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{heterocicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alquil}$ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ , $-(\text{CH}_2)_w\text{C}(\text{O})\text{R}^{13e}$ , $-(\text{CH}_2)_v\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ y $-(\text{CH}_2)_v\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ ;
30	$\text{R}^9$ y $\text{R}^{10}$	son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno y $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;
35	$\text{R}^{11}, \text{R}^{11a}, \text{R}^{11b}, \text{R}^{11c},$ $\text{R}^{11d}, \text{R}^{11e}, \text{R}^{11f}, \text{R}^{11g},$ $\text{R}^{12}, \text{R}^{12a}, \text{R}^{12b}, \text{R}^{12c},$ $\text{R}^{12d}, \text{R}^{12e}, \text{R}^{12f}$	representan, independientemente entre sí, hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13f}$ , o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alcoxi}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alqueno}$ de $\text{C}_2\text{-C}_6$ , $-\text{alquino}$ de $\text{C}_2\text{-C}_6$ , $-\text{cicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-\text{heterocicloalquilo}$ de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , $-(\text{CH}_2)_x\text{-arilo}$ y $-(\text{CH}_2)_y\text{-heteroarilo}$ , en los que dichos restos de $\text{R}^{11}, \text{R}^{11a}, \text{R}^{11b}, \text{R}^{11c}, \text{R}^{11d}, \text{R}^{11e}, \text{R}^{11g}, \text{R}^{12}, \text{R}^{12e}, \text{R}^{12b}, \text{R}^{12c}, \text{R}^{12d}, \text{R}^{12e}$ están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{OR}^{11f}$ , $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{haloalcoxi}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alquil}$ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , y en los que dichos restos de $\text{R}^{11f}, \text{R}^{12f}$ están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, $-\text{alquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{haloalquilo}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{haloalcoxi}$ de $\text{C}_1\text{-C}_6$ , $-\text{alquil}$ $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-tio}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o sustituidos una vez con $-\text{OR}^{11f}$ o $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ , o
40		
45	$\text{R}^{11}$ y $\text{R}^{12}, \text{R}^{11a}$ y $\text{R}^{12a},$ $\text{R}^{11b}$ y $\text{R}^{12b}, \text{R}^{11c}$ y $\text{R}^{12c},$ $\text{R}^{11d}$ y $\text{R}^{12d}, \text{R}^{11e}$ y $\text{R}^{12e},$ y $\text{R}^{11f}$ y $\text{R}^{12f}$	independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los

5	<p>grupos <math>-NR^{11}R^{12}</math>, <math>-NR^{11a}R^{12a}</math>, <math>-NR^{11b}R^{12b}</math>, <math>-NR^{11c}R^{12c}</math>, <math>-NR^{11d}R^{12d}</math>, <math>-NR^{11e}R^{12e}</math> y <math>-NR^{11f}R^{12f}</math>, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en <math>-NR^{11g}</math>-, <math>-O</math>-, <math>-S</math>-, <math>-C(O)</math>-, <math>-S(O)</math>- y <math>-S(O)_2</math>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;</p>
10	<p><math>R^{13}</math>, <math>R^{13a}</math>, <math>R^{13b}</math>, <math>R^{13c}</math>, <math>R^{13e}</math> y <math>R^{13f}</math></p> <p>representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o <math>-NR^{19}R^{20}</math>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -alcoxi de <math>C_1-C_6</math>, -cicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math> y -heterocicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -haloalquilo <math>C_1-C_6</math>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -alcoxi de <math>C_1-C_6</math>, -haloalquilo de <math>C_1-C_6</math>, o -haloalcoxi de <math>C_1-C_6</math>;</p>
15	<p><math>R^{14}</math>, <math>R^{14a}</math>, <math>R^{14b}</math>, <math>R^{14c}</math>, y <math>R^{14f}</math></p> <p>representan, independientemente entre sí, hidrógeno o <math>-NR^{19a}R^{20a}</math>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste preferiblemente en -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -cicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math> y -heterocicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -haloalquilo de <math>C_1-C_6</math>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo <math>C_1-C_6</math>, -alcoxi de <math>C_1-C_6</math>, -haloalquilo de <math>C_1-C_6</math>, o -haloalcoxi de <math>C_1-C_6</math>;</p>
20	<p><math>R^{15}</math>, <math>R^{16}</math> y <math>R^{17}</math></p> <p>representan, independientemente entre sí, -alquilo de <math>C_1-C_6</math> o fenilo; representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de <math>C_1-C_6</math>, -alqueno de <math>C_2-C_6</math>, -alquino de <math>C_2-C_6</math>, -cicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math>, -heterocicloalquilo de <math>C_3-C_{10}</math>, <math>-(CH_2)_y</math>-arilo y <math>-(CH_2)_y</math>-heteroarilo, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de <math>C_1-C_6</math> o -haloalquilo de <math>C_1-C_6</math>; o</p>
25	<p><math>R^{18}</math> y <math>R^{18a}</math></p> <p>junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en <math>NR^{11g}</math>-, <math>-O</math>-, <math>-S</math>-, <math>-C(O)</math>-, <math>-S(O)</math>- y <math>-S(O)_2</math>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;</p>
30	<p><math>R^{18}</math> y <math>R^{18a}</math></p> <p>representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de <math>C_1-C_6</math> o <math>-(CH_2)_z</math>-fenilo;</p>
35	<p><math>R^{19}</math>, <math>R^{19a}</math>, <math>R^{20}</math> y <math>R^{20a}</math></p> <p>representa un número entero de 1 ó 2;</p>
40	<p>m</p> <p>representa un número entero de 2;</p>
	<p>r</p> <p>representa un número entero de 2;</p>
	<p>s y t</p> <p>representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1 ó 2;</p>
	<p>n</p> <p>representa un número entero de 0 ó 1;</p>
	<p>p, q, u, v, x, y y z</p> <p>representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4,</p>
	<p>en la que, cuando m representa un número entero de 2, dichos sustituyentes <math>R^1</math> son independientes entre sí.</p>
45	<p>De acuerdo con una realización más preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, más arriba, en la que</p>
	<p>A se fenileno;</p>
	<p>E se selecciona del grupo que consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;</p>
	<p>G se selecciona del grupo que consiste en <math>-C(O)NR^9</math>-, <math>-S(O)_2</math>-, y <math>-C(O)-Y</math>-;</p>

X	se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR <sup>10</sup> -;
Y	se selecciona del grupo que consiste en -alquileo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> y -cicloalquileo de C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ;
R <sup>1</sup>	es hidrógeno;
5 R <sup>2</sup>	representa hidrógeno, -C(O)R <sup>13a</sup> , o se selecciona del grupo que comprende, preferentemente que consiste en, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>s</sub> -arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -OR <sup>11a</sup> , -NR <sup>11a</sup> R <sup>12a</sup> , o -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;
10 R <sup>3</sup>	se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>t</sub> -arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -OR <sup>11b</sup> , -NR <sup>11b</sup> R <sup>12b</sup> , o -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;
15 R <sup>4</sup>	se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -alqueno de C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> , -alquino de C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>u</sub> -arilo y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -OR <sup>11c</sup> , -NR <sup>11c</sup> R <sup>12c</sup> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -C(O)R <sup>13c</sup> o -S(O) <sub>2</sub> R <sup>14c</sup> ;
20 R <sup>5</sup>	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluoro, y cloro;
R <sup>6</sup>	es hidrógeno o metilo;
R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup>	son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> OR <sup>11e</sup> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> , -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -alquil C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -tio, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> C(O)R <sup>13e</sup> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> C(O)NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> S(O) <sub>2</sub> NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> ;
25 R <sup>9</sup>	es hidrógeno o metilo;
R <sup>10</sup>	es hidrógeno;
30 R <sup>11a</sup> , R <sup>11b</sup> , R <sup>11c</sup> , R <sup>11e</sup> , R <sup>11f</sup> , R <sup>11g</sup> , R <sup>12a</sup> , R <sup>12b</sup> , R <sup>12c</sup> , R <sup>12e</sup> , R <sup>12f</sup>	representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -C(O)R <sup>13f</sup> , o -S(O) <sub>2</sub> R <sup>14f</sup> , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>x</sub> -arilo, en los que dichos restos de R <sup>11</sup> , R <sup>11a</sup> , R <sup>11b</sup> , R <sup>11c</sup> , R <sup>11d</sup> , R <sup>11e</sup> , R <sup>11g</sup> , R <sup>12</sup> , R <sup>12a</sup> , R <sup>12b</sup> , R <sup>12c</sup> , R <sup>12d</sup> , R <sup>12e</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -OR <sup>11f</sup> , -NR <sup>11f</sup> R <sup>12f</sup> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o -haloalcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ; y en los que dichos restos de R <sup>11f</sup> , R <sup>12f</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o -haloalcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o están sustituidos una vez con -OR <sup>11f</sup> o -NR <sup>11f</sup> R <sup>12f</sup> ; o
40 R <sup>11a</sup> y R <sup>12a</sup> , R <sup>11b</sup> y R <sup>12b</sup> , R <sup>11c</sup> y R <sup>12c</sup> , R <sup>11e</sup> y R <sup>12e</sup> , y R <sup>11f</sup> y R <sup>12f</sup>	independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR <sup>11a</sup> R <sup>12a</sup> , -NR <sup>11b</sup> R <sup>12b</sup> , -NR <sup>11c</sup> R <sup>12c</sup> , -NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> , y -NR <sup>11f</sup> R <sup>12f</sup> , forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en -NR <sup>11g</sup> -, o -O-;
45 R <sup>13a</sup> , R <sup>13c</sup> , R <sup>13e</sup> y R <sup>13f</sup>	representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o -NR <sup>19</sup> R <sup>20</sup> , o se seleccionan independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -alcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o arilo, en los que arilo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -
50	

		alcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o -haloalcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;
5	R <sup>14c</sup> y R <sup>14f</sup>	representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -NR <sup>19a</sup> R <sup>20a</sup> , o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o arilo, en los que arilo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -alcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , o -haloalcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;
10	R <sup>19</sup> R <sup>19a</sup> , R <sup>20</sup> y R <sup>20a</sup>	representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> o -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -fenilo;
	s, t y x	representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1 ó 2;
	p, q, u, y v	representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;
	z	representa un número entero de 0 ó 1.
De acuerdo con una realización más particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, más arriba, en la que		
15	A y E	son fenileno;
	G	se selecciona del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, -C(O)NR <sup>9</sup> -, -S(O) <sub>2</sub> -, y -C(O)-Y-;
	X	se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR <sup>10</sup> -;
	Y	se selecciona del grupo que consiste en -alquileno de C <sub>1</sub> -C <sub>3</sub> y -cicloalquileno de -C <sub>3</sub> ;
20	R <sup>1</sup>	es hidrógeno;
	R <sup>2</sup>	representa hidrógeno o -C(O)R <sup>13a</sup> ;
	R <sup>3</sup>	se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> , y fenilo;
25	R <sup>4</sup>	se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>u</sub> -arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -OR <sup>11c</sup> o -NR <sup>11c</sup> R <sup>12c</sup> ;
	R <sup>5</sup>	se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;
	R <sup>6</sup>	es hidrógeno;
30	R <sup>7</sup>	es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , haloalcoxi de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> y -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;
35	R <sup>8</sup>	es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> OR <sup>11e</sup> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> , -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -heterocicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , -haloalquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> C(O)R <sup>13e</sup> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> C(O)NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> y -(CH <sub>2</sub> ) <sub>v</sub> S(O)NR <sup>11e</sup> R <sup>12e</sup> ;
	R <sup>9</sup> y R <sup>10</sup>	son hidrógeno;
	R <sup>11c</sup> , R <sup>11e</sup> , R <sup>11f</sup> , R <sup>11g</sup> , R <sup>12c</sup> ,	
40	R <sup>12e</sup> y R <sup>12f</sup>	representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -C(O)R <sup>13f</sup> , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> y -cicloalquilo de C <sub>3</sub> -C <sub>10</sub> , en los que dichos restos de R <sup>11</sup> , R <sup>11a</sup> , R <sup>11b</sup> , R <sup>11c</sup> , R <sup>11d</sup> , R <sup>11e</sup> , R <sup>11g</sup> , R <sup>12</sup> , R <sup>12a</sup> , R <sup>12b</sup> , R <sup>12c</sup> , R <sup>12d</sup> , R <sup>12e</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -OR <sup>11f</sup> , o -NR <sup>11f</sup> R <sup>12f</sup> ; y en los que dichos restos de R <sup>11f</sup> , R <sup>12f</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o están sustituidos una vez con -OR <sup>11f</sup> o -NR <sup>11f</sup> R <sup>12f</sup> , o

5	$R^{11c}$ y $R^{12c}$ , $R^{11e}$ y $R^{12e}$ , y $R^{11f}$ y $R^{12f}$	independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos $-NR^{11c}R^{12c}$ , $-NR^{11e}R^{12e}$ y $-NR^{11f}R^{12f}$ , forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en $-NR^{11g}$ - o $-O-$ ;
10	$R^{13a}$ , $R^{13e}$ y $R^{13f}$  $R^{19}$ y $R^{20}$  p, q y z  u e v	representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o $-NR^{19}R^{20}$ , o se seleccionan independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ , o -alcoxi de $C_1$ - $C_6$ , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno o fenilo;  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de $C_1$ - $C_6$ o $-(CH_2)_2$ -fenilo;  representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 ó 1;  representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4.
De acuerdo con una variante, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, más arriba, en la que:		
15	A y E  G  X  Y  $R^1$	son fenileno;  se selecciona del grupo que consiste en $-C(O)NR^9$ -, $-S(O)_2$ - y $-C(O)-Y$ -;  se selecciona del grupo que consiste en $-O-$ , $-S-$ y $-NR^{10}$ -;  se selecciona del grupo que consiste en -alquileo de $C_1$ - $C_3$ y -cicloalquileo de $-C_3$ ;  es hidrógeno;
20	$R^2$  $R^3$  $R^4$	representa hidrógeno o $-C(O)R^{13a}$ ;  se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo de $C_1$ - $C_6$ y fenilo;  se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ , -alqueno de $C_2$ - $C_6$ , -alquino de $C_2$ - $C_6$ , -cicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , -heterocicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , $-(CH_2)_u$ -arilo y $-(CH_2)_u$ -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de $C_1$ - $C_6$ , -cicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , -heterocicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , $-OR^{11c}$ , $NR^{11c}R^{12c}$ , -haloalquilo de $C_1$ - $C_6$ , $-C(O)R^{13c}$ o $-S(O)_2R^{14c}$ ;
25	$R^5$  $R^6$  $R^7$  $R^8$	se selecciona del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;  es hidrógeno;  es hidrógeno, halógeno, alquilo de $C_1$ - $C_6$ o haloalquilo de $C_1$ - $C_6$ ;  es un sustituyente seleccionado del grupo que comprende, preferiblemente que consiste en, hidrógeno, halógeno, alquilo de $C_1$ - $C_6$ , alcoxi de $C_1$ - $C_6$ , haloalquilo de $C_1$ - $C_6$ y haloalcoxi de $C_1$ - $C_6$ ;
30	$R^9$ y $R^{10}$  $R^{11a}$ , $R^{11c}$ , $R^{11e}$ , $R^{11f}$ , $R^{11g}$ , $R^{12c}$ , $R^{12e}$ , $R^{12f}$	son hidrógeno;  representan, independientemente entre sí, hidrógeno o $-C(O)R^{13f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ y -cicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , en los que dichos restos de $R^{11}$ , $R^{11a}$ , $R^{11b}$ , $R^{11c}$ , $R^{11d}$ , $R^{11e}$ , $R^{11g}$ , $R^{12}$ , $R^{12a}$ , $R^{12b}$ , $R^{12c}$ , $R^{12d}$ , $R^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, $-OR^{11f}$ , o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; y en los que dichos restos de $R^{11f}$ , $R^{12f}$ están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o sustituidos una vez con $-OR^{11f}$ o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; o
35	$R^9$ y $R^{10}$  $R^{11a}$ , $R^{11c}$ , $R^{11e}$ , $R^{11f}$ , $R^{11g}$ , $R^{12c}$ , $R^{12e}$ , $R^{12f}$	son hidrógeno;  representan, independientemente entre sí, hidrógeno o $-C(O)R^{13f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ y -cicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , en los que dichos restos de $R^{11}$ , $R^{11a}$ , $R^{11b}$ , $R^{11c}$ , $R^{11d}$ , $R^{11e}$ , $R^{11g}$ , $R^{12}$ , $R^{12a}$ , $R^{12b}$ , $R^{12c}$ , $R^{12d}$ , $R^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, $-OR^{11f}$ , o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; y en los que dichos restos de $R^{11f}$ , $R^{12f}$ están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o sustituidos una vez con $-OR^{11f}$ o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; o
40	$R^9$ y $R^{10}$  $R^{11a}$ , $R^{11c}$ , $R^{11e}$ , $R^{11f}$ , $R^{11g}$ , $R^{12c}$ , $R^{12e}$ , $R^{12f}$	son hidrógeno;  representan, independientemente entre sí, hidrógeno o $-C(O)R^{13f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de $C_1$ - $C_6$ y -cicloalquilo de $C_3$ - $C_{10}$ , en los que dichos restos de $R^{11}$ , $R^{11a}$ , $R^{11b}$ , $R^{11c}$ , $R^{11d}$ , $R^{11e}$ , $R^{11g}$ , $R^{12}$ , $R^{12a}$ , $R^{12b}$ , $R^{12c}$ , $R^{12d}$ , $R^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, $-OR^{11f}$ , o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; y en los que dichos restos de $R^{11f}$ , $R^{12f}$ están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o sustituidos una vez con $-OR^{11f}$ o $-NR^{11f}R^{12f}$ ; o

5	$R^{11c}$ y $R^{12c}$ , $R^{11e}$ y $R^{12e}$ , y $R^{11f}$ y $R^{12f}$	<p>independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos <math>-NR^{11c}R^{12c}</math>, <math>NR^{11e}R^{12e}</math>, y <math>-NR^{11f}R^{12f}</math>, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en <math>-NR^{11g}</math>- y <math>-O</math>-;</p>
10	$R^{13a}$ , $R^{13e}$ y $R^{13f}$	<p>representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o <math>-NR^{19}R^{20}</math>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en <math>-alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math> y <math>-alcoxi</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno o fenilo;</p>
	$R^{14c}$	<p>representa hidrógeno, <math>-NR^{19a}R^{20a}</math> o <math>-alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math>, en el que <math>-alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math> está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno o fenilo;</p>
	$R^{19}$ , $R^{19a}$ , $R^{20}$ y $R^{20a}$	<p>representan, independientemente entre sí, hidrógeno, <math>-alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math> o <math>-(CH_2)_z</math>-fenilo;</p>
	<p>p, q y z</p>	<p>representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 ó 1;</p>
15	<p>u y v</p>	<p>representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4.</p>
<p>De acuerdo con una realización incluso más particularmente preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, más arriba, en la que</p>		
	<p>A y E</p>	<p>son fenileno;</p>
	<p>G</p>	<p>se selecciona del grupo que consiste en <math>-C(O)NR^9</math>-, <math>-S(O)_2</math>- y <math>-C(O)-Y</math>-;</p>
20	<p>X</p>	<p>es <math>-S</math>- o <math>-NR^{10}</math>-;</p>
	<p>Y</p>	<p>es cicloalquileno de <math>C_3</math>;</p>
	<p><math>R^1</math></p>	<p>es hidrógeno;</p>
	<p><math>R^2</math></p>	<p>representa hidrógeno o <math>-C(O)OC_2H_5</math>;</p>
	<p><math>R^3</math></p>	<p>es metilo;</p>
25	<p><math>R^4</math></p>	<p>es <math>alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math>, el cual está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con <math>-heterocicloalquilo</math> de <math>C_3</math>-<math>C_{10}</math>, <math>-OR^{11c}</math> o <math>-NR^{11c}R^{12c}</math>;</p>
	<p><math>R^5</math></p>	<p>es hidrógeno o fluro;</p>
	<p><math>R^6</math></p>	<p>es hidrógeno;</p>
	<p><math>R^7</math></p>	<p>es hidrógeno o halógeno;</p>
30	<p><math>R^8</math></p>	<p>es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, <math>-alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_3</math> y haloalquilo de <math>C_1</math>-<math>C_3</math>;</p>
	<p><math>R^9</math> y <math>R^{10}</math></p>	<p>son hidrógeno;</p>
35	<p><math>R^{11c}</math> y <math>R^{12c}</math></p>	<p>son, independientemente entre sí, hidrógeno o <math>alquilo</math> de <math>C_1</math>-<math>C_6</math>; o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en <math>-NCH_3</math>-, o <math>-O</math>-;</p>
	<p>p, q</p>	<p>son 0.</p>

#### DEFINICIONES

40 En el contexto de la presente solicitud, los términos como se mencionan aquí y en las reivindicaciones tienen preferiblemente los siguientes significados:

El término "alquilo", como se usa en el contexto del término "alquilo" o "alquil-carbonilo", por ejemplo, se ha de entender que significa preferiblemente *alquilo* ramificado o no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *isopropilo*, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y

decilo, y los isómeros de los mismos.

5 El término "haloalquilo" se ha de entender que significa preferiblemente alquilo ramificado o no ramificado, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno. Particularmente de forma preferible, dicho haloalquilo es, por ejemplo, clorometilo, fluoropropilo, fluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, bromobutilo, trifluorometilo, yodoetilo, e isómeros de los mismos.

El término "alcoxi" se ha de entender que significa preferiblemente alcoxi ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, *iso*-propiloxi, butiloxi, *iso*-butiloxi, *terc*-butiloxi, *sec*-butiloxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi, deciloxi, undeciloxi y dodeciloxi, e isómeros de los mismos.

10 El término "alquilitio" se ha de entender que significa preferiblemente alquilitio ramificado y no ramificado, queriendo decir, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, *isopropiltio*, butiltio, *iso*-butiltio, *terc*-butiltio, *sec*-butiltio, pentiltio, *iso*-pentiltio, hexiltio, heptiltio, octiltio, noniltio, deciltio, undeciltio y dodeciltio, e isómeros de los mismos.

15 El término "haloalcoxi" se ha de entender que significa preferiblemente alcoxi ramificado y no ramificado, como se define *más arriba*, en el que uno o más de los hidrógenos sustituyentes se sustituyen, de la misma manera o de forma diferente, por halógeno, *por ejemplo*, clorometoxi, fluorometoxi, pentafluoroetoxi, fluoropropiloxi, difluorometiloxi, triclorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, bromobutiloxi, trifluorometoxi, yodoetoxi, e isómeros de los mismos.

20 El término "cicloalquilo" se ha de entender que significa preferiblemente un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, más particularmente un grupo cicloalquilo saturado del tamaño anular indicado, queriendo decir, *por ejemplo*, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, o ciclodecilo; y también que significa un grupo cicloalquilo insaturado que contiene uno o más dobles enlaces en la cadena principal de carbono, *por ejemplo* un grupo cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, tal como, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonenilo, o ciclodecenilo, en el que el enlace de dicho grupo cicloalquilo al resto de la molécula se puede proporcionar al doble enlace o al enlace sencillo.

25 El término "heterocicloalquilo" se ha de entender que significa preferiblemente un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, como se define *más arriba*, que posee el número indicado de átomos anulares, en el que uno o más átomos anulares son heteroátomos, tales como NR<sup>11g</sup>, oxígeno o azufre, o grupos carbonilo, o -señalado de otra manera- en un grupo cicloalquilo de C<sub>n</sub>, uno o más átomos de carbono se sustituyen por estos heteroátomos para dar tal grupo cicloheteroalquilo de C<sub>n</sub>. De este modo, tal grupo se refiere *por ejemplo* a un heterocicloalquilo de tres miembros, expresado como -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>, tal como oxiranilo. Otros ejemplos de heterocicloalquilos son oxetanilo (C<sub>4</sub>), aziridinilo (C<sub>3</sub>), azetidínilo (C<sub>4</sub>), tetrahidrofuranilo (C<sub>5</sub>), pirrolidinilo (C<sub>5</sub>), morfolinilo (C<sub>6</sub>), ditianilo (C<sub>6</sub>), tiomorfolinilo (C<sub>6</sub>), piperazinilo (C<sub>6</sub>), tritianilo (C<sub>6</sub>) y quinuclidinilo (C<sub>8</sub>).

El término "halógeno" o "Hal" se ha de entender que significa preferiblemente fluoro, cloro, bromo o yodo.

35 El término "alqueno" se ha de entender que significa preferiblemente alqueno ramificado y no ramificado, *por ejemplo*, un grupo vinilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, o 2-metil-prop-1-en-1-ilo, e isómeros de los mismos.

El término "alquínilo" se ha de entender que significa preferiblemente alquínilo ramificado y no ramificado, *por ejemplo*, un grupo etinilo, prop-1-in-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo o but-3-in-1-ilo, e isómeros de los mismos.

40 Como se usa aquí, el término "arilo" tiene, en cada caso, 3-12 átomos de carbono, es decir, tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono, preferiblemente 6-12 átomos de carbono, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ó 12 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentadienilo, fenilo, tropilo, ciclooctadienilo, indenilo, naftilo, azuleno, bifenilo, fluorenilo, antraceno, etc., prefiriéndose fenilo.

45 Como se usa aquí, el término "heteroarilo" quiere decir un sistema de anillo aromático que comprende 3-16 átomos anulares, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ó 16 átomos anulares, preferiblemente 5 ó 6 ó 9 ó 10 átomos, y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o triclíclico, y además en cada caso puede estar benzocondensado. Preferiblemente, el heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tia-4H-pirazolilo etc., y sus benzoderivados, tales como, *por ejemplo*, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y sus benzoderivados; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftpiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepínilo, etc.

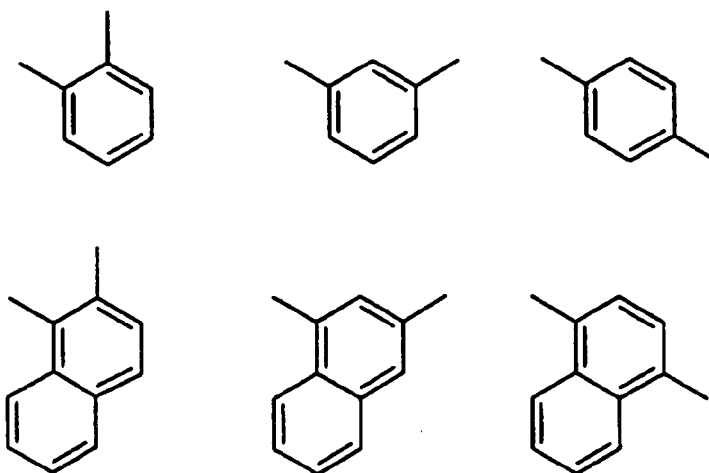
El término "alquilenilo", como se usa en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), quiere decir una cadena

de alquilo opcionalmente sustituida o "ligador", que tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, es *decir*, un grupo -CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido ("metileno", o "ligador de un solo miembro", o, por ejemplo, -C(Me)<sub>2</sub>-), o -CH(Me)- [isómeros (R) o (S)], -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("etileno", "dimetileno", o "ligador de dos miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("propileno" "trimetileno", o "ligador de tres miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("butileno", "tetrametileno", o "ligador de cuatro miembros"), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("pentileno", "pentametileno" o "ligador de cinco miembros"), o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ("hexileno", "hexametileno", o "ligador de seis miembros"). Preferiblemente, dicho ligador alquilénico tiene 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos de carbono, más preferiblemente 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

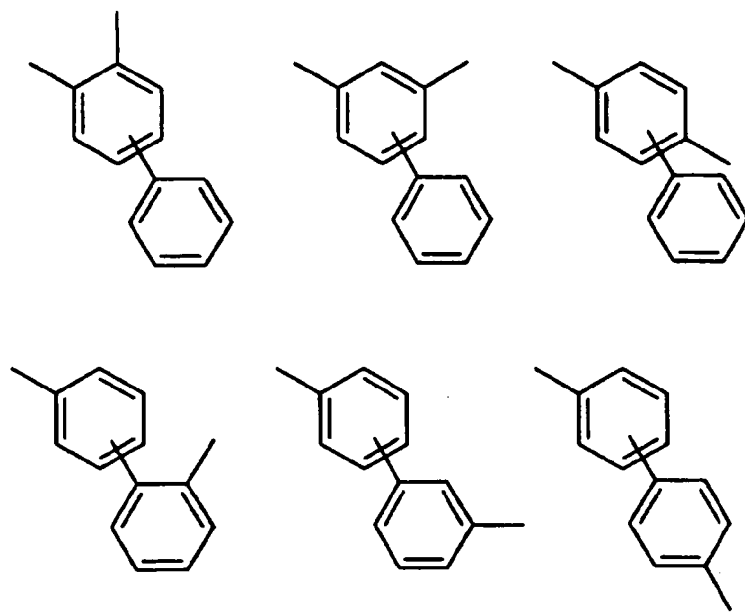
El término "cicloalquileno", como se usa en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se entiende que significa un anillo cicloalquílico opcionalmente sustituido, que tiene 3, 4, 5, 6, 7, u 8, preferiblemente 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono, es *decir*, un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico, cicloheptílico, o ciclooctílico opcionalmente sustituido, preferiblemente un anillo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico o ciclohexílico.

El término "arileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I), se ha de entender que significa un sistema aromático arilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo arileno, naftileno y biarileno, preferiblemente un anillo o "ligador" fenílico opcionalmente sustituido, que tiene 6 ó 10 átomos de carbono. Más preferiblemente, dicho ligador arilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono, es *decir*, un anillo "fenilénico". Si se usa el término "arileno" o, por ejemplo, "fenileno", se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición *orto*, *para* y *meta*, por ejemplo un resto opcionalmente sustituido de estructura:

20







en las que las posiciones enlazantes en los anillos se muestran como enlaces no unidos.

El término "heteroarileno", como se usa aquí en el contexto de los compuestos de fórmula general (I) que incluyen los grupos A y E, se entiende que significa un sistema aromático heteroarilénico monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido, *por ejemplo* heteroarileno, benzoheteroarileno, preferiblemente un heterociclo de 5 miembros opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, furano, pirrol, tiazol, oxazol, isoxazol, o tiofeno, o "ligador", o un heterociclo de 6 miembros, tal como, por ejemplo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina. Más preferiblemente, dicho ligador heteroarilénico es un anillo que tiene 6 átomos de carbono, *por ejemplo* una estructura opcionalmente sustituida como se muestra *más arriba* para los restos arilénicos, pero que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Cuando se usa el término "heteroarileno", se entiende que los restos enlazantes pueden estar dispuestos entre sí en posición orto, para o meta.

Como se usa aquí, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo este texto, *por ejemplo*, en el contexto de la definición de "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", o "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", se ha de entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

De forma similar, como se usa aquí, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo este texto, *por ejemplo*, en el contexto de las definiciones de "alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", se ha de entender que significa un grupo alqueno o un grupo alquinilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; preferiblemente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Como se usa aquí, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", "heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", o "cicloalquileno de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo o hetero-cicloalquilo o un ligador cicloalquilénico que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 10, es decir, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>; preferiblemente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

Como se usa aquí, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", "heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", o "cicloalquileno de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo o un grupo heterocicloalquilo o un ligador cicloalquilénico que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

Además, como se usa aquí, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", se ha de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número

finito de átomos de carbono de 3 a 8, *es decir*, 3, 4, 5, 6, 7 ó 8 átomos de carbono. Se entenderá además que dicho término “C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

5 Como se usa aquí, el término “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>”, como se usa en todo este texto, *por ejemplo* en el contexto de las definiciones de “alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>”, se ha de entender que significa un grupo alquileo como se define *más arriba*, que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, *es decir*, 1, 2, o 3. Se entenderá además que dicho término “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” se ha de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, *por ejemplo* C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

10 Como se usa aquí, la expresión “una o más veces”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa “una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, más particularmente una o dos veces”.

El término “isómeros” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos que otra especie química. Hay dos clases principales de isómeros, los isómeros constitucionales y los estereoisómeros.

15 La expresión “isómeros constitucionales” se ha de entender que significa compuestos químicos con el mismo número y tipos de átomos, pero están conectados en secuencias diferentes. Existen isómeros funcionales, isómeros estructurales, tautómeros o isómeros de valencia.

20 En los estereoisómeros, los átomos están conectados secuencialmente de la misma manera, de forma que las fórmulas condensadas para dos moléculas isómeras son idénticas. Sin embargo, los isómeros difieren en la forma en la que los átomos están dispuestos en el espacio. Hay dos subclases principales de estereoisómeros: isómeros conformacionales, que se interconvierten a través de rotaciones alrededor de enlaces sencillos, e isómeros configuracionales, que no son fácilmente interconvertibles.

25 A su vez, los isómeros configuracionales están formados por enantiómeros y diastereómeros. Los enantiómeros son estereoisómeros que están relacionados entre sí como imágenes especulares. Los enantiómeros pueden contener cualquier número de centros estereogénicos, en tanto que cada centro sea la imagen especular exacta del centro correspondiente en la otra molécula. Si uno o más de estos centros difieren en la configuración, las dos moléculas ya no son imágenes especulares. Los estereoisómeros que no son enantiómeros se denominan diastereómeros. Los diastereómeros que todavía tienen una constitución diferente son otra subclase de diastereómeros, los mejores conocidos de ellos son los isómeros simples cis-trans.

30 A fin de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a la Sección E de las Reglas de la IUPAC (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

35 La expresión “grupo saliente”, como es entendida por la persona experta en la técnica, se ha de entender que significa un grupo que se separa de una molécula orgánica, *por ejemplo* mediante una reacción química, tal como por ejemplo una reacción de sustitución. Por ejemplo, dicho grupo saliente puede ser un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfonato (“triflato”), metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etc. En el caso particular de su unión a una posición activada de un heterociclo aromático, tal como por ejemplo la posición 2 ó 4 de un grupo pirimidínico, también otros grupos tales como sulfonas, o sulfóxidos, pueden actuar como grupos salientes. Se cita particularmente el grupo saliente -S(O)<sub>w</sub>R<sup>4</sup> como se define *más abajo*.

#### REALIZACIONES ADICIONALES

40 El compuesto según la Fórmula (I) puede existir en forma libre o en forma salina. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de las sulfoximinas sustituidas de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de una sulfoximina sustituida de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo una sal de adición de ácidos con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, para-toluenosulfónico, metilsulfónico, cítrico, tartárico, succínico o maleico.

45 Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de una sulfoximina sustituida de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metilglucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metilaminometano,

50 aminopropanodiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butanotriol.

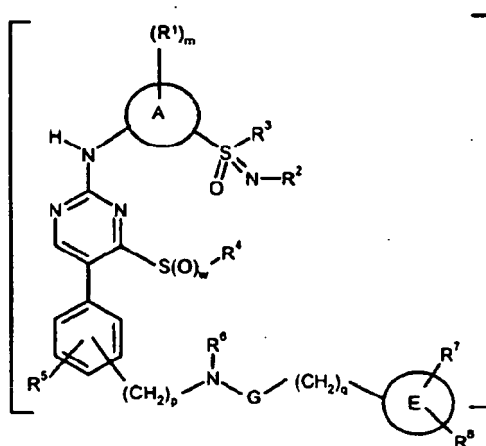
El compuesto según la Fórmula (I) puede existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la Fórmula general (I) puede estar oxidado.

Según una realización de la presente invención, los compuestos según la Fórmula (I) pueden existir como solvatos, en particular como hidrato, en los que el compuesto según la Fórmula (I) puede contener disolventes polares, en

particular agua, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede estar en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En caso de solvatos estequiométricos, *por ejemplo* hidrato, son posibles los hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc., solvatos o hidratos, respectivamente.

- 5 Los compuestos de la presente invención según la Fórmula (I) y sus sales, solvatos y N-óxidos pueden contener uno o más centros asimétricos. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), o en la configuración (R,S). Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la fórmula cis o trans. Se pretende que todas las citadas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros preferidos son aquellos con la configuración que produce la actividad biológica más deseable. Los isómeros configuracionales puros o parcialmente puros, separados, o mezclas racémicas de los compuestos de esta invención también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas se puede lograr mediante técnicas estándar conocidas en la técnica.

Otra realización de la presente invención es un compuesto intermedio de fórmula general Ib:



Ib; w = 1, 2

- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A, E, G, m, p, y q son como se define *más arriba*, w es un número entero seleccionado de 1 y 2, y  $R^4$  se selecciona para formar, junto con el  $-S(O)_w-$  al que está unido, un grupo saliente, y en la que  $R^4$  representa -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o  $-(CH_2)_U$ -arilo, como se define *más arriba*.

- 20 Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de los compuestos intermedios de las fórmulas generales 5, 6, I', 14a, Ib, y 7a como se define más abajo, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define *más arriba*.

- 25 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o enfermedades que van acompañadas con crecimiento vascular desregulado. Especialmente, los compuestos interfieren de forma efectiva con la señalización de Tie2. Los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente niveles bajos de, por ejemplo, inhibición de CDK2. Al seleccionar principalmente como diana una cinasa específica de células endoteliales, los compuestos de la presente invención pueden tener una ventaja importante con respecto a sustancias de la técnica anterior reduciendo efectos secundarios que pueden resultar de la interferencia con redes de señalización en células no endoteliales. Por lo tanto, este efecto puede permitir un tratamiento prolongado de pacientes con los compuestos de la presente invención, ofreciendo buena tolerabilidad y alta eficacia antiangiogénica, en los que la angiogénesis persistente desempeña un papel patológico, y de hecho se pueden usar en el tratamiento de enfermedades no oncológicas.

- 30 Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un uso del compuesto de fórmula general (I) descrito *más arriba* para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas con crecimiento vascular desregulado.

- 35 Preferiblemente, el uso es para el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores y/o sus metástasis.

- 40 Otro uso preferido está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, en particular rechazo de transplante de córnea o degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis, en particular psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis

múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino.

Un uso adicional está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son enfermedad arterial coronaria y periférica.

5 Otro uso está en el tratamiento de enfermedades, en el que las enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices, reducción de formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar de este modo para el tratamiento de enfermedades acompañadas por neoangiogénesis. Esto es particularmente cierto para todos los tumores sólidos, *por ejemplo* tumores de mama, colon, renales, pulmonares y/o de cerebro, o sus metástasis, y se puede extender a un amplio intervalo de enfermedades, en las que la angiogénesis patológica es persistente. Esto se aplica para enfermedades con asociación inflamatoria, enfermedades asociadas con edema de diversas formas, y enfermedades asociadas con proliferación de estromas y ampliamente reacciones estrómicas patológicas. Particularmente adecuado es el  
15 tratamiento para enfermedades ginecológicas en las que se pueden inhibir procesos angiogénicos, inflamatorios y estrómicos con carácter patológico. Por lo tanto, el tratamiento es una adición al armamento existente para tratar enfermedades asociadas con neoangiogénesis.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapia y prevención de crecimiento tumoral y metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento si el crecimiento tumoral está acompañado de angiogénesis persistente. Sin embargo, con respecto al bajo nivel de, por ejemplo, la inhibición de CDK, su uso no está restringido a terapia tumoral, sino que también es de gran valor para el tratamiento de otras enfermedades con crecimiento vascular desregulado. Esto incluye retinopatía y otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis (*por ejemplo* rechazo de transplante de córnea, degeneración macular relacionada con la edad), artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis, tales como psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn. Esto incluye enfermedad arterial coronaria y periférica. Esto se puede aplicar para estados mórbidos tales como ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma. Además, esto es útil para neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto. También para la resorción ósea y para enfermedades proliferativas benignas, tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata, y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices. Esto es terapéuticamente valioso para el tratamiento de enfermedades en las que la deposición de fibrina o matriz extracelular es un problema, y la proliferación de estroma se acelera (por ejemplo fibrosis, cirrosis, síndrome de túnel carpiano, etc.). Además, esto se puede usar para la reducción de la formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, permitiendo la reconexión de axones. Otros usos son endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

40 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos, solvatos, hidratos, en mezcla con uno o más excipientes adecuados. Esta composición es particularmente adecuada para el tratamiento de enfermedades de crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas de crecimiento vascular desregulado, como se explica anteriormente.

45 A fin de que los compuestos de la presente invención se usen como productos farmacéuticos, los compuestos o sus mezclas se pueden proporcionar en una composición farmacéutica, que, al igual que los compuestos de la presente invención para aplicación entérica, oral o parenteral, contienen material base inerte orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable adecuado, *por ejemplo* agua pura, gelatina, goma arábiga, lactato, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol, etc.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una forma sólida, *por ejemplo* como comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, *por ejemplo* como una disolución, suspensión o emulsión. La composición farmacéutica puede contener adicionalmente sustancias auxiliares, *por ejemplo* conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, o tampones.

55 para aplicaciones parenterales (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), se prefieren disoluciones o suspensiones estériles para inyección, especialmente disoluciones acuosas de los compuestos en aceite de ricino que contiene polihidroxiétoxi.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además agentes tensioactivos *por*

*ejemplo* sales de ácido galénico, fosfolípidos de origen animal o vegetal, sus mezclas, y liposomas y sus partes.

Para la aplicación oral, se prefieren los comprimidos, grageas o cápsulas con talco y/o vehículos que contienen hidrocarburos y aglutinantes, *por ejemplo* lactosa, almidón de maíz y de patata. Es posible otra aplicación en forma líquida, por ejemplo como zumo, que contiene si es necesario un edulcorante.

- 5 La dosis se variará necesariamente dependiendo de la vía de administración, edad, peso del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad que se esté tratando, y factores similares. La dosis diaria está en el intervalo de 0,5 a 1.500 mg. Una dosis se puede administrar como dosis unitaria o en parte de la misma, y puede ser distribuida a lo largo del día. En consecuencia, la dosis óptima se puede determinar por el médico que esté tratando a cualquier paciente particular.
- 10 Es posible que los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención se usen solos o, de hecho, en combinación con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o sus composiciones. Particularmente, es posible que dicha combinación sea una única entidad de una composición farmacéutica, por ejemplo una única formulación farmacéutica que contiene uno o más compuestos según la fórmula general (I), junto con uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer, o en una forma, *por ejemplo* un “kit de partes”, que comprende, por ejemplo, una primera parte distinta que contiene uno o más compuestos según la fórmula general I, y una o más partes distintas adicionales, conteniendo cada una uno o más fármacos adicionales, particularmente fármacos contra el cáncer. Más particularmente, dicha primera parte distinta se puede usar concomitantemente con dicha una o más partes distintas adicionales, o secuencialmente.
- 15 Otro aspecto de la presente invención es un método que se puede usar para preparar los compuestos según la presente invención.
- 20

#### PROCEDIMIENTOS GENERALES Y DETALLES EXPERIMENTALES

La siguiente Tabla enumera las abreviaturas usadas en los siguientes párrafos y en la sección de Ejemplos en tanto que no se expliquen dentro del cuerpo del texto.

Abreviatura	Significado
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
br	Ancho
c-	ciclo-
Cl	ionización química
d	Doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletil-amina
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalente
ESI	ionización por electropulverización
GP	procedimiento general
HPLC	cromatografía de líquidos de altas prestaciones
LC-MS	espectrometría de masas con cromatografía de líquidos
m	Multiplete
mc	multiplete centrado

MS	espectrometría de masas
MTBE	metil- <i>terc</i> -butil-éter
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
Oxone <sup>®</sup>	peroxomonosulfato de potasio (2 KHSO <sub>5</sub> • KHSO <sub>4</sub> • K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , <i>por ejemplo</i> de Aldrich)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0)
q	cuartete
rf	a reflujo
r.t. o rt	temperatura ambiente
s	Singlete
t	Triplete
T3P	Anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

Las formas de los picos de RMN se señalan como aparecen en los espectros, y no se han considerado posibles efectos de orden superiores. En caso de que se hayan analizado mezclas diastereoméricas, las integraciones de las señales se refieren a la señal acumulada de ambos diastereómeros, excepto que se señale de otro modo.

5 Cuando se menciona el uso de un horno de microondas, esto se refiere al uso de un horno de microondas Discover, CEM Inc., o el uso de un horno de microondas de Biotage Initiator.

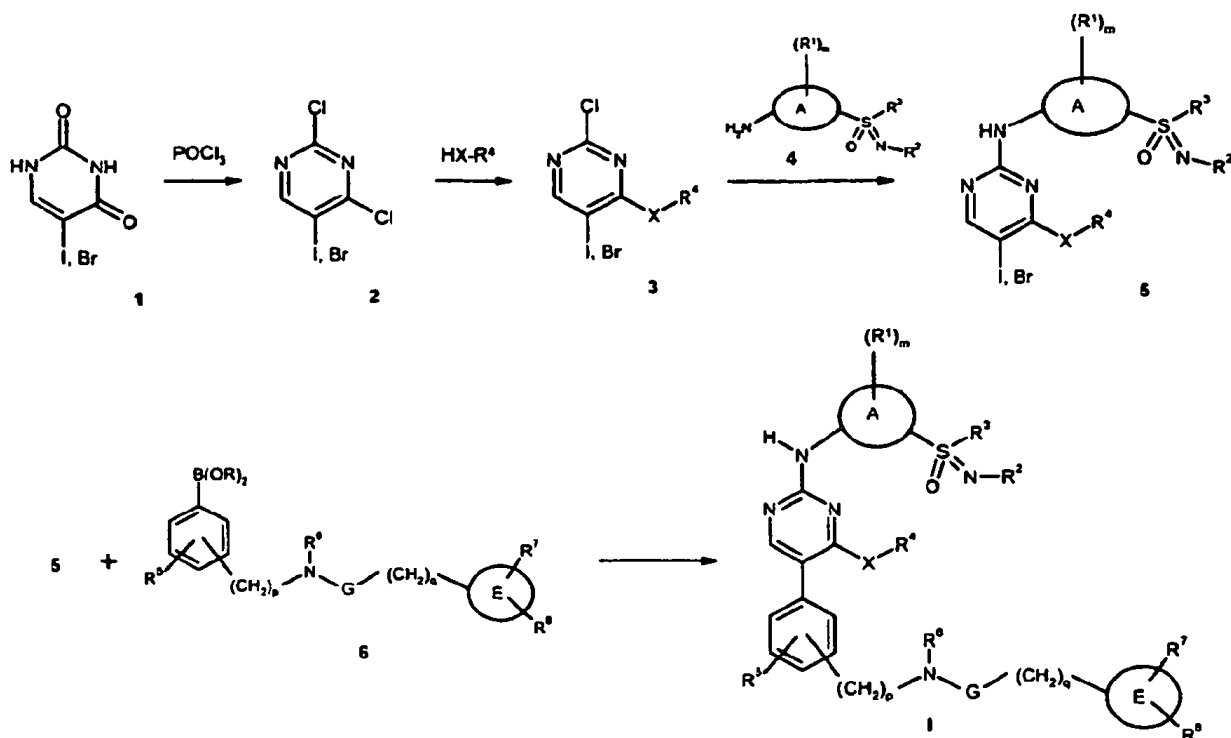
10 Los compuestos e intermedios producidos según los métodos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida para la persona experta en la técnica, y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar mediante trituración en un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetados, *por ejemplo* de Separtis, tal como el gel de sílice Isolute<sup>®</sup> Flash o el gel de sílice Isolute<sup>®</sup> Flash NH<sub>2</sub>, en combinación con un autopurificador Flashmaster II (Argonaut/Biotage), y eluyentes tales como gradientes de hexano/EtOAc o DCM/etanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante HPLC preparativa, usando, por ejemplo, un autopurificador de Waters equipado con un detector de conjunto de diodos y/o un espectrómetro de masas de ionización por electropulverización en línea en combinación con una columna de fase inversa preempaquetada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético o amoníaco acuoso. Como es bien conocido por la persona experta en la técnica, la purificación de compuestos mediante HPLC puede dar lugar así a su aislamiento como sales, tales como, por ejemplo, sales de TFA o sales de amonio.

Los siguientes esquemas y procedimientos generales ilustran rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general I de la invención, y no pretenden ser limitantes. Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes.

25 Si la producción de los compuestos de Fórmula general I según la invención no se describen, ésta última se lleva a cabo de forma análoga a métodos bien conocidos por la persona experta en la técnica. Tales métodos están disponibles de monografías adecuadas, tales como B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press 1991, y *Heterocyclic compounds*, Wiley, 1951 - actual, o a partir de sistemas de bases de datos tales como SciFinder<sup>®</sup>, Beilstein CrossFire, o *Science of Synthesis - Houben-Weyl Methods of Molecular*

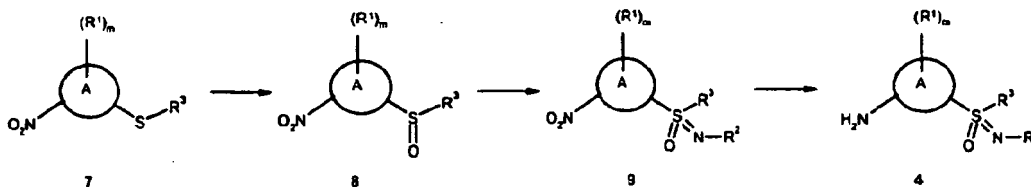
## Transformations (Thieme Chemistry).

En cuanto a la estructura y configuración, como regla las sulfoximidinas son muy estables (C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Org. Chem. 2000, 65, 169). Estas propiedades del grupo funcional permiten a menudo condiciones de reacción incluso drásticas, y permiten la derivatización simple de las sulfoximidinas en el nitrógeno imínico y el átomo de carbono  $\alpha$ . Las sulfoximidinas enantioméricamente puras también se usan como auxiliares en síntesis diastereoselectiva ((a) S.G. Pyne, Sulphur Reports 1992, 12, 57; (b) C.R. Johnson, Aldrichchimica Acta 1985, 18, 3). La preparación de sulfoximidinas enantioméricamente puras se puede lograr, por ejemplo, vía separación de racematos con ácido canfo-10-sulfónico enantioméricamente puro ((a) C.R. Johnson, C.W. Schroeck, J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7418, o vía separación de racematos mediante HPLC quiral preparativa; (b) C.S. Shiner, A.H. Berks, J. Org. Chem. 1988, 53, 5543). Un método adicional para la preparación de sulfoximidinas ópticamente activas consiste en la iminación estereoselectiva de sulfóxidos ópticamente activos ((a) C. Bolm, P. Müller, K. Harms, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 305; (b) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38, 1239; (c) (H. Okamura, C. Bolm, Organic Letters 2004, 6, 1305).



Esquema 1: Preparación de compuestos de la fórmula I, en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A, G, E, X, m, p y q son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención, a partir de 5-halouracilos comercialmente disponibles. El grupo  $-B(OR)_2$  representa un ácido borónico o un éster del mismo (en el que los dos grupos OR, junto con el átomo de boro, pueden formar un éster cíclico, por ejemplo un éster de pinacolato).

La síntesis de los compuestos de la fórmula general I puede comenzar, por ejemplo, con la cloración de 5-halouracilos comercialmente disponibles 1, que conduce a 2,4-dicloro-5-halopirimidinas 2. Esta cloración se puede lograr, por ejemplo, mediante reacción con POCl<sub>3</sub>. El desplazamiento nucleófilo regioselectivo del cloro unido a C-4 de la pirimidina conduce entonces a los intermedios 3. Tales desplazamientos son bien conocidos por la persona experta en la técnica; véase *por ejemplo* el documento WO2002096888. Los compuestos de fórmula general 3 se pueden hacer reaccionar subsiguientemente con aminas aromáticas o heteroaromáticas 4, que poseen un resto sulfoximino, para dar 2-aminopirimidinas 5. A su vez, éstas se pueden someter entonces a reacciones de acoplamiento mediadas o catalizadas por metales de transición, tales como por ejemplo acoplamientos de Suzuki, Negishi, Kumada, Stille o Genet-Molander, con compuestos organometálicos adecuados, o, por ejemplo, compuestos de organoboro u organoestannano adecuados. Preferiblemente, los compuestos de fórmula general I se preparan mediante acoplamientos de Suzuki catalizados por Pd de 2-aminopirimidinas de fórmula general 5 con compuestos de organoboro de la fórmula 6 (Esquema 1).



Esquema 2: Preparación de aminas de fórmula general 4, en las que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, y m son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

Las aminas aromáticas o heteroaromáticas 4 se pueden preparar, por ejemplo, partiendo de los tioéteres correspondientes 7 que poseen un precursor adecuado del grupo amino en 4, *por ejemplo* un grupo nitro como se muestra en la fórmula 7. Los compuestos de fórmula 7 están comercialmente disponibles, o sus síntesis son conocidas por la persona experta en la técnica. Los compuestos de fórmula 7 se pueden oxidar fácilmente para dar sulfoxidos de fórmula general 8, seguido de una conversión posterior en las sulfoximinas respectivas de fórmula general 9. La nitrorreducción mediante un agente reductor adecuado, tal como hierro activado, cloruro de titanio (III), cloruro de estaño (II), o hidrogenación catalítica, produce entonces aminas de la fórmula general 4. Más específicamente, la síntesis de una variedad de aminas 4 se describe en el documento WO 2005037800.

El grupo sulfoximino ( $-S(=O)(=NR^2)-$ ), según está presente *por ejemplo* en 9, y la amina 4 correspondiente, se pueden generar, *por ejemplo*, a partir del sulfoxido 8 correspondiente en forma libre ( $R^2 =$  hidrógeno) o sustituida (en la que  $R^2$  tiene el mismo significado como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención, pero es distinto de hidrógeno). Como alternativa, la sulfoximina se puede sustituir en el grupo NH en una etapa subsiguiente separada, dando como resultado un grupo sulfoximino sustituido ( $-S(=O)(=NR^2)-$ ), en el que  $R^2$  es distinto de hidrógeno. Para un artículo de repaso general sobre sulfoximinas, véase, *por ejemplo*, M. Reggelin, C. Zur, Synthesis 2000, 1.

Los métodos para la preparación de sulfoximinas N-no sustituidas se han dado a conocer en la bibliografía científica; véanse, *por ejemplo*, C. R. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; C. R. Johnson et al., J. Org. Chem, 1974, 39, 2458; R. Tanaka, K. Yamabe Chem. Commun. 1983, 329; H. Okamura, C. Bolm, Org. Lett. 2004, 6, 1305; estos dos últimos métodos también permiten convertir sulfoxidos no racémicos, que están disponibles *por ejemplo* mediante oxidación asimétrica de tioéteres (véase, *por ejemplo*, H. Kagan et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 8086) en las sulfoximinas correspondientes sin pérdida de información estereoquímica. Dos publicaciones muy recientes describen la preparación de N-nosil sulfoximinas, que se pueden transformar convenientemente después en sus análogos N-no sustituidos; véanse G. Y. Cho, C. Bolm, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 8807, y G. Y. Cho, C. Bolm, Org. Lett. 2005, 7, 4983.

Es manifiesto para la persona experta en la técnica que el átomo de azufre en sulfoximinas no sustituidas simétricamente es estereogénico. Las sulfoximinas enantioméricamente puras se pueden preparar, *por ejemplo*, a partir de sulfoxidos enantioméricamente puros (véase más arriba), o mediante separación (*por ejemplo* mediante HPLC) de una mezcla racémica de sulfoximinas en sus componentes enantioméricos. En los casos en los que los compuestos de la presente invención de fórmula I contienen uno o más estereocentros adicionales, las mezclas diastereoméricas se pueden separar en compuestos diastereomérica y enantioméricamente puros de la presente invención mediante *por ejemplo* HPLC preparativa.

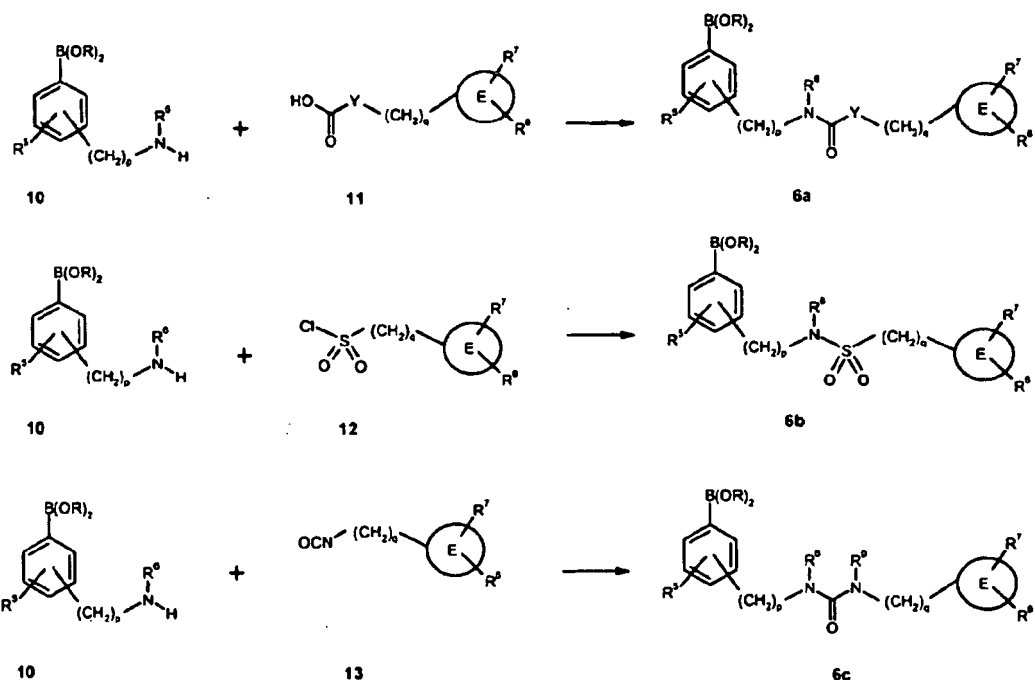
Además se hace referencia al punto de que, como es claro para la persona experta en la técnica, los compuestos denominados como "sulfoximina", en esta invención, también se pueden designar como "-sulfoximida" o, de hecho, mediante el prefijo "-sulfonimidoil-", según las Reglas de la IUPAC respecto a la nomenclatura química dentro de la sección experimental.

Como una ilustración adicional que no limita la presente invención, en la sección experimental se describen ejemplos para la síntesis de intermedios de sulfoximina con  $R^2 = -C(O)OC_2H_5$  a partir de intermedios de sulfoximina con  $R^2 = H$  (véase *por ejemplo* Intermedio 4 y 6).

Como alternativa, también hay métodos conocidos que conducen directamente a sulfoximinas N-sustituidas - $S(=O)(=NR^2)-$ , en las que  $R^2$  es distinto de hidrógeno; véanse *por ejemplo* Cren et al., Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2749, J. F. K. Mueller, P. Vogt, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4805, T. Bach, C. Korber, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5015.

Es evidente para la persona experta en la técnica que la introducción y la eliminación de los grupos  $R^2$  distintos de hidrógeno se pueden llevar a cabo durante la síntesis de compuestos de la fórmula I, así como después de que se haya terminado la síntesis de estos.



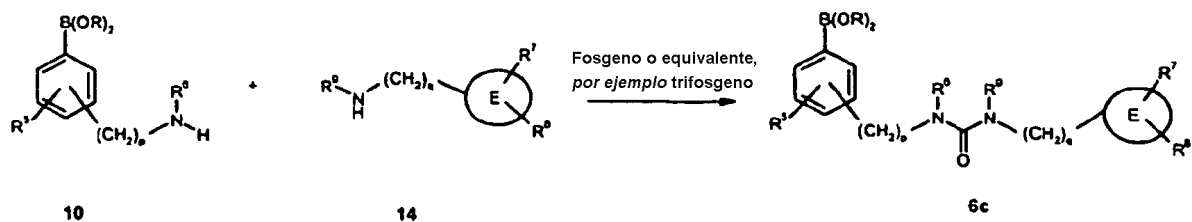


Esquema 3: Preparación de derivados de ácido borónico de fórmula general 6a, 6b, o 6c, en la que  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $E$ ,  $Y$ ,  $p$  y  $q$  son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención, y en la que  $R^9$  es hidrógeno. El grupo  $-B(OR)_2$  representa un ácido borónico o un éster del mismo (en el que los dos grupos OR, junto con el átomo de boro, pueden formar un éster cíclico, por ejemplo un éster de pinacolato).

Los derivados de ácido borónico apropiadamente sustituidos de fórmula general 6, más específicamente sus tres subclases ejemplares de fórmula general 6a, 6b y 6c, según se necesitan para la conversión de 5-halopirimidinas 5 en los compuesto de la fórmula general I (véase el Esquema 1), se pueden preparar partiendo de las aminas respectivas de fórmula general 10 mediante transformaciones estándar conocidas por la persona experta en la técnica (Esquema 3).

En particular, las amidas de fórmula general 6a son accesibles mediante reacción de dichas aminas de fórmula general 10 con ácidos carboxílicos de la fórmula 11. Muchos métodos para tales formaciones de amidas se pueden extraer de la bibliografía científica disponible para la persona experta en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, la formación previa del cloruro de ácido carboxílico más reactivo (mediante reacción de ácidos carboxílicos con, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo o cloruro de oxalilo), o la activación *in situ* del ácido carboxílico en presencia de la amina mediante reacción con reactivos de acoplamiento, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida (DCC)/dimetilaminopiridina (DMAP), etildimetilaminopropilcarbodiimida (EDC)/DMAP, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), o T3P, y otros, conocidos por la persona experta en la técnica. Igualmente pueden ser adecuadas las condiciones de acoplamiento de péptidos. Las sulfonamidas de fórmula general 6b se pueden preparar mediante reacción de aminas de fórmula general 10 con cloruros de sulfonilo de fórmula general 12. Finalmente, las ureas de la fórmula general 6c son accesibles haciendo reaccionar aminas de fórmula general 10 con isocianatos de la fórmula general 13. Los isocianatos respectivos están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir de las aminas respectivas mediante química estándar conocida por la persona experta en la técnica, particularmente mediante reacción con equivalentes de fosgeno.

La persona experta en la técnica está bien al tanto de métodos alternativos para formar ureas, que pueden ser de especial importancia en los casos en los que los isocianatos respectivos no están fácilmente disponibles, o cuando  $R^9$  es distinto de hidrógeno.



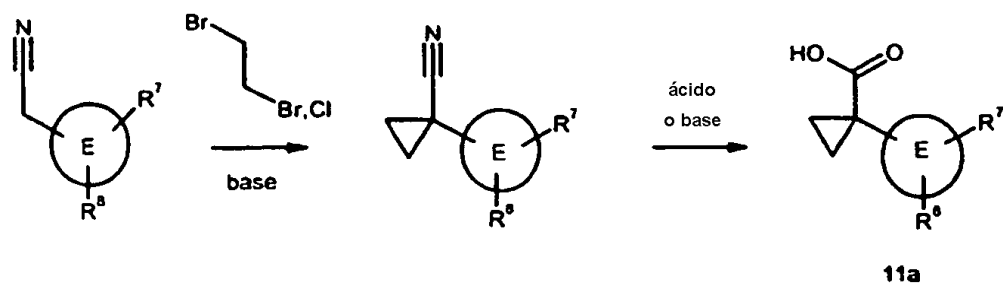
Esquema 4: Formación de urea mediante activación *in situ* de una de dos aminas con trifosgeno, y reacción subsiguiente con una segunda amina, en la que  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , E, p y q son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención. El grupo  $-B(OR)_2$  representa un ácido borónico o un éster del mismo (en el que los dos grupos OR, junto con el átomo de boro, pueden formar un éster cíclico, por ejemplo un éster de pinacolato).

En el Esquema 4 se representa un proceso alternativo para generar ureas de fórmula general 6c. La formación de urea partiendo de aminas de fórmula general 10 se puede lograr mediante acoplamiento con una segunda amina funcionalizada 14 vía transformación *in situ* de una de las aminas reaccionantes en el cloruro de carbamoilo respectivo, aril- o alquencilcarbamato (véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 2005, 70, 6960, y las referencias citadas allí). Este proceso puede proporcionar una alternativa a la formación y aislamiento del isocianato respectivo derivado de una de las aminas de partida (véase, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4769). Más particularmente, las ureas de fórmula 6c se pueden formar a partir de aminas y un equivalente de fosgeno adecuado, preferiblemente trifosgeno, en un disolvente inerte, preferiblemente acetonitrilo, a temperaturas que oscilan desde  $-20^\circ\text{C}$  hasta la temperatura ambiente, en la que se prefiere la temperatura ambiente (véase también: J. Org. Chem. 1994, 59, 1937).

Los procesos para la preparación de (hetero)arilaminas funcionalizadas son bien conocidos por la persona experta en la técnica. Partiendo de (hetero)arilaminas o nitro(hetero)arilenos comercialmente disponibles bien conocidos, se pueden aplicar transformaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo, alquilaciones, sustituciones nucleófilas o electrófilas, acilaciones, halogenaciones, nitraciones, sulfonilaciones, acoplamientos catalizados por metales (de transición), metalaciones, transposiciones, reducciones, y/u oxidaciones, para preparar aminas funcionalizadas para ser usadas en la etapa de formación de ureas. Además de procedimientos específicos dados en la siguiente sección experimental, en la bibliografía científica y de patentes se pueden encontrar procedimientos detallados (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005051366, WO 2005110410, WO 2005113494, y WO 2006044823).

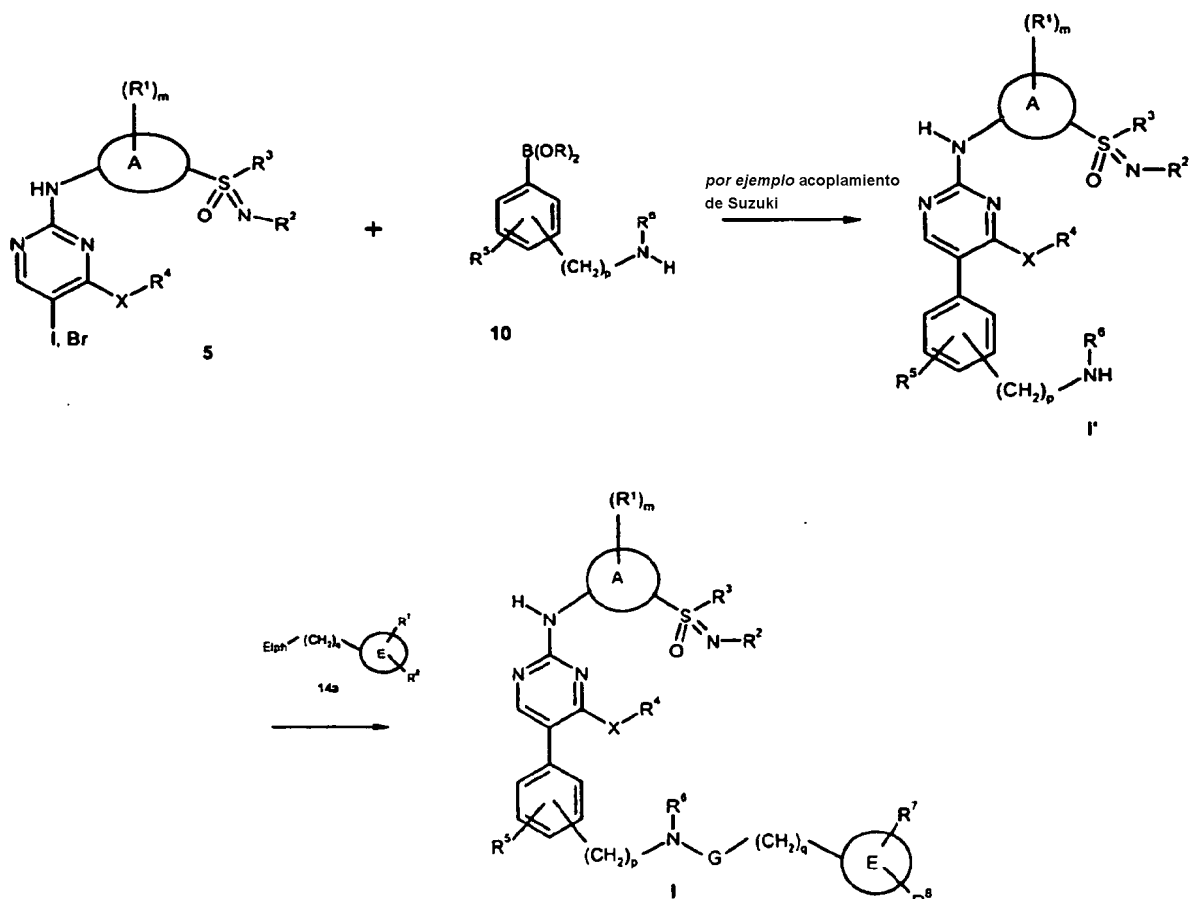
Los ácidos carboxílicos 11 requeridos para las reacciones de acoplamiento de amidas descritas anteriormente (Esquema 3) están comercialmente disponibles o son accesibles a partir de ésteres carboxílicos o nitritos comercialmente disponibles. Como alternativa, los (hetero)arilos que poseen un sustituyente de metileno nitrilo están fácilmente accesibles a partir de los haluros respectivos vía reacciones de sustitución nucleófila (por ejemplo que emplean KCN y una cantidad catalítica de KI en EtOH/H<sub>2</sub>O). La incorporación de funcionalidad adicional en materiales de partida comercialmente disponibles se puede lograr mediante una multitud de reacciones de transformación aromática conocidas por la persona experta en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, por ejemplo halogenaciones electrófilas, nitraciones electrófilas, acilaciones de Friedel-Crafts, desplazamiento nucleófilo de flúor por nucleófilos de oxígeno y transformación de ácidos (hetero)arilcarboxílicos en amidas y reducción subsiguiente a aminas bencílicas, en los que estos dos últimos métodos son de particular importancia para la introducción de cadenas laterales de éter y/o aminometileno como grupos  $R^7$  y/o  $R^8$ , respectivamente.

Los nitrilos y ésteres bencílicos (y sus análogos heteroarílicos) se pueden alquilar eficientemente en la posición bencílica en condiciones básicas, y se pueden hidrolizar subsiguientemente a los ácidos alquilados correspondientes. Las condiciones para las  $\alpha$ -alquilaciones de nitrilos y ésteres incluyen, pero no se limitan a, el uso de bromuros de alquilo o yoduros de alquilo como electrófilos en condiciones básicas en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fases, en un sistema disolvente mono- o bifásico. Particularmente, usando como especie electrófila yoduros de alquilo en exceso, se obtienen nitritos  $\alpha,\alpha$ -dialquilados. Más particularmente, usando 1, $\omega$ -dihaloalquilos como electrófilos, se pueden instalar restos cicloalquílicos en la posición bencílica de nitrilos y ésteres (J. Med. Chem. 1975, 18, 144; documento WO 2003022852). La hidrólisis de nitrilos para producir ácidos carboxílicos se puede lograr, según es conocido por la persona experta en la técnica, en condiciones mediadas por ácidos o bases.



Esquema 5: Preparación de ácidos 1-(hetero)aril-ciclopropilcarboxílicos sustituidos **11a** como un ejemplo de la ruta general hacia ácidos carboxílicos  $\alpha$ -alquilados como sustratos para formaciones de amidas como se describe en el **Esquema 3**, en los que E,  $R^7$ , y  $R^B$  son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

- 5 Como ejemplo de la ruta sintética general descrita hacia ácidos carboxílicos funcionalizados, en el **Esquema 5** se describe la síntesis más particular de ácidos 1-(hetero)aril-ciclopropilcarboxílicos sustituidos. Esta ruta general para ácidos (hetero)aril-ciclopropilcarboxílicos dada aquí también es aplicable para la síntesis de los homólogos superiores análogos de ácidos (hetero)aril-ciclopropilcarboxílicos.



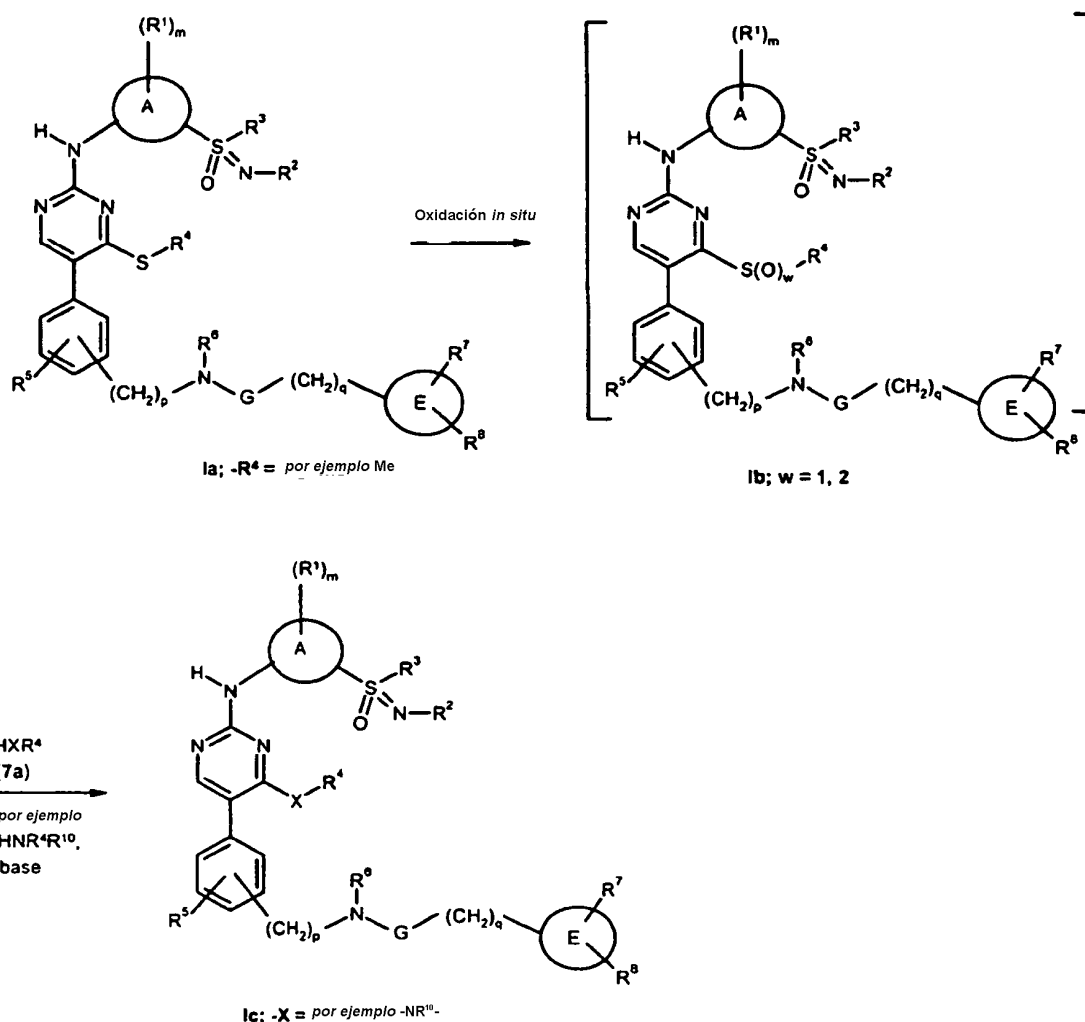
- 10 **Esquema 6:** Preparación alternativa de compuestos de la fórmula I a partir de aminopirimidinas **5** vía intermedios I', en los que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A, G, E, X, m, p y q son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención. El grupo  $-B(OR)_2$  representa un ácido borónico o un éster del mismo (en el que los dos grupos OR, junto con el átomo de boro, pueden formar un éster cíclico, por ejemplo un éster de pinacolato). Elph se refiere a un grupo electrófilo adecuado para actuar como precursor de G, tal como  $HOC(O)-Y$ ,  $CIS(O)_2$ , u  $OCN$ -, en el que Y tiene el significado como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención.
- 15

La persona experta en la técnica reconocerá fácilmente la posibilidad de modificar el orden de las etapas según las necesidades sintéticas de la molécula diana. Como ejemplo ilustrativo pero no limitante, es posible por ejemplo

hacer reaccionar aminopirimidinas de la fórmula 5 con derivados de ácido borónico de la fórmula general **10** en una reacción de acoplamiento mediada o catalizada por metal de transición, tal como un acoplamiento de Suzuki, seguido de la reacción con un electrófilo adecuado, por ejemplo de la fórmula general **14a** para dar los compuestos de la fórmula general I. Opcionalmente, la protección intermitente del grupo amino en compuestos de fórmula **10** puede preceder al acoplamiento a halopirimidinas de fórmula **5**, seguido de la desprotección para dar compuestos de fórmula I'.

Además, la persona experta en la técnica reconocerá fácilmente la posibilidad de diversas interconversiones de diversos restos en el transcurso de la síntesis de compuestos como se esquematiza en los esquemas 1 a 6 anteriores, y también en los compuestos de la fórmula general I. Tales interconversiones pueden requerir el uso de grupos protectores, a fin de desactivar restos reactivos tales como grupos hidroxilo, amino, o carboxi. Tales grupos protectores son bien conocidos por la persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999).

Dichas interconversiones se pueden ejemplificar adicionalmente mediante, pero sin limitarse a, interconversiones de grupos funcionales estándar, tales como (i) la reducción de un grupo nitro o ciano a una amina, seguido de acilación, sulfonilación, o formación de urea/carbamato, (ii) oxidaciones de alcoholes a aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos, así como las reducciones complementarias, o (iii) el desplazamiento nucleófilo de un haluro o un grupo nitro, *por ejemplo* mediante un alcóxido, un fenolato, o un tiolato.



Esquema 7: Interconversión de compuestos de la fórmula **1a** vía sulfóxidos y/o sulfonas intermedios de la fórmula general **1b**, en los que  $R^4$  se selecciona para formar, junto con el  $-S(O)_w-$  al que está unido en **1b**, un grupo saliente, por ejemplo  $R^4$  representa  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$  o  $-(CH_2)_q$ -arilo, y en los que  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, A, G, E, X, m, p$  y  $q$  son como se define en la descripción y reivindicaciones de esta invención, en los derivados correspondientes de la fórmula **1c**, en la que  $-X-R^4$  puede representar, por ejemplo, un grupo  $-NR^4R^{10}$ , en el que  $R^4$  y  $R^{10}$  son como se define

en la descripción y reivindicaciones de esta invención.

- Más específicamente, los compuestos de la fórmula I en la que  $-X-R^4$  representa un tioéter, por ejemplo  $-S$ -alquilo de  $C_1-C_6$  o  $-S-(CH_2)_n$ -arilo, como en la fórmula Ia, se pueden oxidar mediante un agente apropiado, tal como ácido *meta*-cloroperbenzoico u Oxone®, para formar el sulfóxido y/o sulfona correspondiente de fórmula general Ib, que entonces es desplazado fácilmente mediante un nucleófilo adecuado  $NHR^4$  (**7a**), que se puede ejemplificar, pero sin limitarse a, una amina primaria o secundaria de la fórmula  $HNR^4R^{10}$ , para dar compuestos de la fórmula Ic.

### Sección Experimental

En los siguientes párrafos se resumen procedimientos generales para la síntesis de los intermedios mencionados más abajo y compuestos ejemplares específicos.

#### 10 Procedimiento General 1 (GP1): Reducción de nitroarenos o nitroheteroarenos con hierro activado

- Se añadió el nitrocompuesto respectivo (1,0 eq.) a una mezcla agitada de polvo de hierro (12 eq.) en etanol al 85% (5 ml por mmol de nitrocompuesto) y ácido clorhídrico concentrado (10  $\mu$ l por mmol de nitrocompuesto) a temperatura ambiente. Subsiguientemente, la mezcla se agitó a 60°C hasta que todo el material de partida se consumió (típicamente después de alrededor de 3 h). Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó repetidamente con etanol caliente. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna para dar la amina deseada.

#### 15 Procedimiento General 2 (GP2): Acoplamiento de anilinas a 2-cloropirimidinas

- Se disolvieron la 2-cloropirimidina respectiva (1 eq.) y la anilina respectiva (1,05 eq.) en acetonitrilo húmedo (10%) (-0,3 M), se trató con disolución de HCl/dioxano 5N (-0,2 ml por mmol de 2-cloropirimidina), se calentó hasta 50°C y se agitó a esta temperatura hasta que TLC indicó una conversión total. Después, la mezcla de reacción se vertió en disolución ac. de  $NaHCO_3$  (con adición de 0,5 g de  $Na_2SO_3$  por 1 l de disolución de  $NaHCO_3$ ). La mezcla se extrajo con EtOAc o  $CHCl_3$ , las capas orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron hasta sequedad. Los productos de acoplamiento analíticamente puros se aislaron mediante cristalización en acetonitrilo o bien mediante purificación por HPLC preparativa.

#### 25 Procedimiento General 3 (GP3): Formación de urea

- Una disolución del éster de pinacolato de ácido fenilborónico amino sustituido respectivo en DCM (5 ml por mmol de éster borónico) se trató con el isocianato respectivo (1,05 eq.), seguido de TEA (1,1 eq.), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó toda la noche y después se analizó mediante TLC. Si la reacción no terminó después de 20 h, se suplementaron reactivos adicionales (isocianato, 0,26 eq.; y TEA, 0,28 eq.), y la agitación se continuó hasta que la reacción estuvo terminada según TLC. Después de evaporación hasta sequedad, los compuestos diana se purificaron mediante trituración o bien mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

#### 35 Procedimiento General 4 (GP4): Formación de sulfonamida

- Una disolución del éster de pinacolato del ácido fenilborónico amino sustituido respectivo en DCM (5 ml por mmol de éster borónico) se trató con el cloruro de sulfonilo respectivo (1,05 eq.), seguido de piridina (1,1 eq.), a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y se agitó toda la noche. Después de la evaporación hasta sequedad, los compuestos diana se purificaron mediante trituración o bien mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

#### 40 Procedimiento General 5 (GP5): Formación de amida

- Se agitaron el éster de pinacolato del ácido fenilborónico amino sustituido respectivo (1,0 eq.) y el cloruro de ácido carboxílico respectivo (1,5 eq.; preparado a partir del ácido carboxílico respectivo mediante tratamiento con cloruro de tionilo, seguido de concentración a vacío) en piridina (0,2 M) a temperatura ambiente durante 2 días. Los volátiles se eliminaron a vacío, el residuo se recogió en diclorometano, y las amidas deseadas se cristalizaron por adición de hexano o se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

#### 45 Procedimiento General 6 (GP6): Acoplamiento de Suzuki (Condiciones A)

- Se colocaron la 5-yodopirimidina respectiva (por ejemplo Intermedios 8 ó 9; 1 eq.) y el éster de pinacolato del ácido fenilborónico respectivo (por ejemplo Intermedios 12-13 ó 15-19; 1,4 eq.) junto con  $Pd(PPh_3)_4$  (6% en moles) en un vial de microondas CEM. Después de la adición de tolueno (8-10 ml por mmol de halopirimidina), EtOH (8-10 ml por mmol de halopirimidina) y disolución ac. de  $Na_2CO_3$  (1M; 1,8 - 2,0 eq.), el vial se purgó con argón y se cerró herméticamente. La mezcla resultante se calentó hasta 120°C durante 15 min. en un reactor de microondas CEM Explorer. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se paralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida, opcionalmente seguida de trituración, por ejemplo con éter diisopropílico, o la purificación

mediante HPLC preparativa, proporcionó los compuestos de los ejemplos analíticamente puros.

*Procedimiento General 7 (GP7): Acoplamiento de Suzuki (Condiciones B)*

5 Se disolvieron la 5-halopirimidina respectiva (1 eq.) y el éster de pinacolato del ácido fenilborónico respectivo (1,1 - 1,5 eq.) junto con tris-(2-furil)-fosfina (0,36 eq.) en DME seco, y la disolución resultante se desgasificó con argón varias veces. Se añadió disolución ac. 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 eq.), y la disolución resultante se desgasificó nuevamente con argón. Después de añadir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4,5% en moles), la mezcla se puso a reflujo hasta que la TLC indicó consumo total de la 5-halopirimidina de partida (en los casos de conversión incompleta después de 24 h, se añadieron cantidades adicionales de catalizador, éster de pinacolato y base, y se continuó el reflujo). La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se vertió en disolución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se trató con hexano hirviendo, y se cristalizó en EtOH.

*Procedimiento General 8 (GP8): Oxidación de sulfuro – desplazamiento de amina in situ*

15 A una disolución del pirimidin-4-iltioéter respectivo (1 eq.) en N-metilpirrolidin-2-ona (0,1 M) se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (1,5 eq.), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Subsiguientemente, se añadió trietilamina (2,5 eq.) y el nucleófilo respectivo, *por ejemplo* una amina, y la mezcla se agitó a 90°C. La reacción se monitorizó mediante TLC y se completó típicamente en 3 a 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron a vacío. Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna ultrarrápida, seguido opcionalmente de la recristalización en un disolvente adecuado, *por ejemplo* éter dietílico.

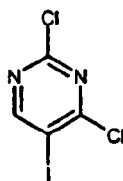
*Procedimiento General 9 (GP9): Escisión del grupo etoxicarbonilo*

25 Se disolvió la *N*-etoxicarbonil sulfoximina respectiva (1 eq.) en EtOH (8-16 ml por mmol de sulfoximina) y se trató con 3-4 eq. de disolución de NaOEt (20% en EtOH). La mezcla resultante se agitó a reflujo hasta que la TLC indicó una conversión total (habitualmente después de 4-6 horas). La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en DCM y se paralizó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida seguida opcionalmente de trituración o purificación mediante HPLC preparativa produjo los compuestos diana analíticamente puros.

30 Como alternativa al calentamiento, *por ejemplo* en un baño de aceite, la reacción también se puede lograr en un horno de microondas a una temperatura de 100°C; la reacción está terminada típicamente entonces después de 15 a 30 minutos.

Preparación de Intermedios

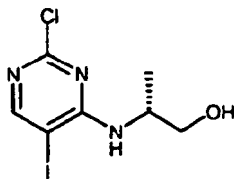
Intermedio 1: Preparación de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina



35 A una suspensión de 5-yodouracilo (10,0 g; 42 mmoles) en *N,N*-dimetilanilina (11,0 ml) se añadió POCl<sub>3</sub> (64,4 g, 39,2 ml, 420 mmoles). La mezcla resultante se calentó hasta 90°C y se agitó a esta temperatura durante 90 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se evaporó el POCl<sub>3</sub> en exceso, y el residuo se vertió en una mezcla de agua y hielo. Después de 2 h, el precipitado cristalino se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El producto bruto se disolvió entonces en acetato de etilo, y la disolución resultante se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso y sulfito de sodio acuoso. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (10,6 g, 92% de rendimiento).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,90 (s, 1 H).

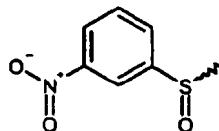
Intermedio 2: Preparación de (*R*)-2-(2-cloro-5-yodopirimidin-4-ilamino)propan-1-ol



5 A una disolución de 2,4-dicloro-5-yodopirimidina (3,0 g; 10,9 moles) en acetonitrilo (35 ml) se añadió trietilamina (1,32 g, 1,82 ml, 13,1 mmoles), seguido de (*R*)-2-aminopropanol (0,88 g, 11,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se diluyó con acetato de etilo, seguido de extracción con salmuera, ácido cítrico acuoso al 10%, y bicarbonato de sodio acuoso. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (3,0 g, 88% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 8,30 (s, 1 H); 6,56 (d, 1 H); 4,86 (t, 1 H); 4,50 - 4,15 (m, 1 H); 3,35 - 3,45 (m, 2 H); 1,10 (d, 3 H).

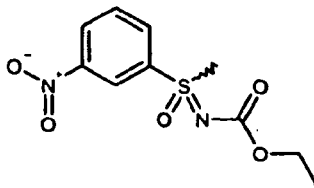
10 Intermedio 3: Preparación de (*RS*)-*S*-(3-nitrofenil)-*S*-metilsulfóxido



15 Una disolución de 3-nitrotioanisol (96 g, 568 mmoles) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a una disolución enfriada de cloruro de sulfurilo (96 g, 711 mmoles) en DCM (600 ml) a -60°C. La mezcla se agitó durante 4 h a -20°C, después se enfrió hasta -60°C, y se añadieron cuidadosamente 350 ml de EtOH. La reacción se dejó calentar entonces hasta rt, subsiguientemente, la mayoría del disolvente se evaporó, el residuo se vertió en NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., y el producto sólido se separó por filtración y se lavó cuidadosamente con hexano sobre el filtro, después se secó con aire para dar el sulfóxido deseado (95 g, 90% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (s, 1 H); 8,38 (d, 1 H); 8,03 (d, 1 H); 7,78 (t, 1 H); 2,62 (s, 3 H).

Intermedio 4: Preparación de (*RS*)-*S*-(3-nitrofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida



20  
Etapa 1

25 En un matraz de tres bocas de 1000 ml equipado con un condensador de reflujo, un embudo de adición y un agitador mecánico, se enfrió hasta 0°C una mezcla de (*RS*)-*S*-(3-nitrofenil)-*S*-metilsulfóxido (95 g, 513 mmoles), azida sódica (36 g, 553 mmoles) y DCM (600 ml). Subsiguientemente, se añadió lentamente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (130 ml). La mezcla se calentó entonces cuidadosamente hasta 45°C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y después se basificó hasta pH 11 mediante NaOH. La capa de DCM se separó, y la disolución acuosa se extrajo tres veces más con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La TLC indicó -30% de sulfóxido sin reaccionar; el análisis mediante LCMS mostró -50% de conversión del producto diana en este punto de tiempo. Se realizó otra acilación sin purificación.

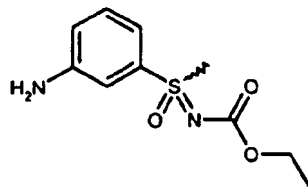
30 Etapa 2

35 La mezcla de producto bruto procedente de la etapa anterior (peso bruto -90 g) se disolvió en 300 ml de piridina seca y se trató con cloroformiato de etilo (25 ml, 261 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 10 min., la TLC indicó la terminación de la reacción. La mezcla se vertió en 1000 ml de agua, se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso hasta pH 3, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se

purificó mediante cromatografía en columna, seguido de cristalización en acetato de etilo y lavado con hexano para dar el producto deseado (72 g, 52% rendimiento total) y sulfóxido sin reaccionar (23 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,84 (s, 1 H); 8,56 (d, 1 H); 8,34 (d, 1 H); 7,85 (t, 1 H); 4,02 - 4,18 (m, 2 H); 3,36 (s, 3 H); 1,24 (t, 3 H).

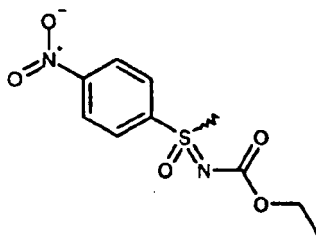
5 Intermedio 5: Preparación de (*RS*)-*S*-(3-aminofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida



El Intermedio 5 se preparó según GP1 a partir de (*RS*)-*S*-(3-nitrofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida (4,8 g, 17,6 mmoles) para dar 4,2 g de la amina deseada (98% de rendimiento).

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,24 (t, 1 H); 7,03 - 7,08 (m, 1 H); 6,95 (d, 1 H); 6,81 (dd, 1H); 5,60 - 5,80 (m, 2 H); 3,80 - 3,96 (m, 2 H); 3,31 (s, 3 H); 1,06 (t, 3 H).

Intermedio 6: Preparación de (*RS*)-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida



Etapa 1

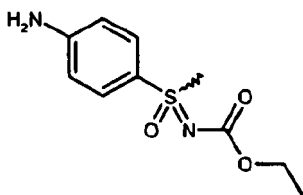
15 En un matraz de tres bocas de 1000 ml, equipado con un condensador de reflujo, un embudo de adición y un agitador mecánico, se enfrió hasta 0°C una mezcla de (*RS*)-*S*-(4-nitrofenil)-*S*-metilsulfóxido (60 g, 324 mmoles), azida sódica (23 g, 356 mmoles) y DCM (600 ml). Subsiguientemente, se añadió lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (70 ml). La mezcla se calentó después cuidadosamente hasta 45°C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo y después se basificó hasta pH 11 mediante NaOH. La capa de DCM se separó, y la disolución acuosa se extrajo tres veces más con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron.

Etapa 2

25 La mezcla de producto bruto procedente de la etapa anterior se disolvió en 400 ml de piridina seca y se trató con cloroformiato de etilo (20 ml, 209 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 10 min., la TLC indicó la terminación de la reacción. La mezcla se vertió en 1000 ml de agua, se acidificó con cloruro de hidrógeno acuoso hasta pH 3, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, seguido de cristalización en acetato de etilo y del lavado con hexano para dar el producto deseado (20 g, 23% de rendimiento total) y sulfóxido sin reaccionar (25 g).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,49 (d, 2 H); 8,23 (d, 2 H); 4,01 - 4,18 (m, 2 H); 3,37 (s, 3 H); 1,26 (t, 3 H).

Intermedio 7: Preparación de (*RS*)-*S*-(4-aminofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida

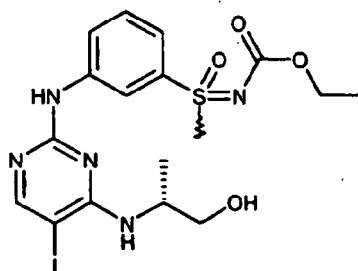




El Intermedio 7 se preparó según GP1 a partir de *(RS)*-*S*-(4-nitrofenil)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfoximida (20 g, 62 mmoles) para dar la amina deseada con un rendimiento de 90%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,58 - 7,80 (m, 2 H); 6,55 - 6,73 (m, 2 H); 4,43 (s br, 2 H); 3,98 - 4,18 (m, 2 H); 3,23 (s, 3 H); 1,15 - 1,29 (m, 3 H).

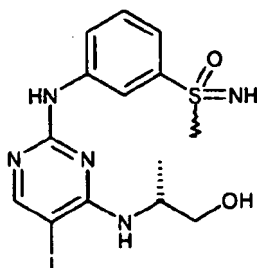
- 5 Intermedio 8: Preparación de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-(3-([4-((*R*)-2-(hidroxi-1-metiletil)amino)-5-yodopirimidin-2-il]amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



- 10 El Intermedio 8 se preparó de forma análoga al GP 2 mediante reacción de 25 g de Intermedio 2 y 20 g de Intermedio 5 para proporcionar (después de la purificación mediante HPLC preparativa) 12 g de Intermedio 8 (29% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 9,75 (s, 1 H); 8,62 (s, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,87 (d, 1 H); 7,54 (t, 1 H); 7,43 (d, 1 H); 6,03 (d, 1 H); 4,90 - 4,95 (m, 1 H); 4,25 - 4,35 (m, 1 H); 3,85 - 3,95 (m, 2 H); 3,45 - 3,55 (m, 2 H); 3,30 (s, 3 H); 1,15 (d, 3 H); 1,08 (t, 3 H).

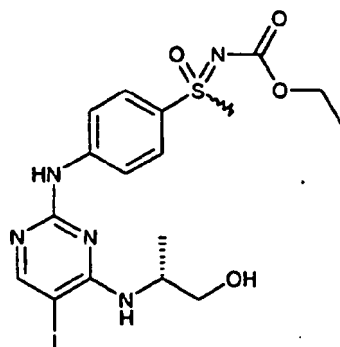
- 15 Intermedio 9: Preparación de *(RS)*-*S*-(3-([4-((*R*)-2-(hidroxi-1-metiletil)amino)-5-yodopirimidin-2-il]amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



El Intermedio 9 se preparó de forma análoga al GP 9 a partir del Intermedio 8 (1,0 eq.) y etóxido de sodio (3,0 eq.), con un rendimiento de 62%.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 9,56 (s br, 1 H); 8,59 (d, 1 H); 8,14 (s, 1 H); 7,66 - 7,74 (m, 1 H); 7,37 - 7,44 (m, 2 H); 5,93 (mc, 1 H); 4,90 - 4,98 (m, 1 H); 4,29 (mc, 1 H); 4,07 - 4,14 (m, 1 H); 3,39 - 3,54 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 1,16 (d br, 3 H). MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 448.

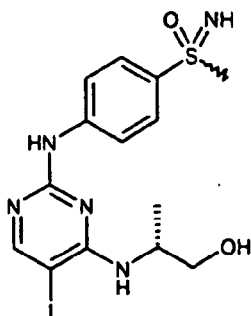
Intermedio 10: Preparación de (*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-(4-{[4-{{(*R*)-2-(hidroxi-1-metiletil)amino}-5-yodopirimidin-2-il]amino}fenil)-*S*-metilsulfoximida



El Intermedio 10 se preparó de forma análoga al GP 2 mediante reacción de 25 g de Intermedio 2 y 20 g de Intermedio 7 para proporcionar (después de la purificación mediante HPLC preparativa) 15 g de Intermedio 10 (45% de rendimiento).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 9,84 (s, 1 H); 8,31 (s, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,98 (d, 2 H); 7,80 (d, 2 H); 6,05 (d, 1 H); 4,95 (s br, 1 H); 4,20 - 4,25 (m, 1 H); 3,90 (q, 2 H); 3,50 - 3,55 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 1,20 (d, 3 H); 1,10 (t, 3 H).

Intermedio 11: Preparación de (*RS*)-*S*-(4-{[4-{{(*R*)-2-(hidroxi-1-metiletil)amino}-5-yodopirimidin-2-il]amino}fenil)-*S*-metilsulfoximida

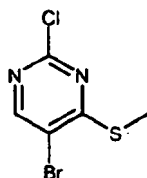


- 10 El Intermedio 11 se preparó de forma análoga al GP 9 tratando 3,00 g (5,78 mmoles) de Intermedio 10 con 6,4 ml de disolución de NaOEt (21%; 17,4 mmoles, 3 eq.) en 96 ml de EtOH, y calentando hasta 100°C durante 15 min. bajo irradiación con microondas, produciendo 2,73 g del producto deseado (rendimiento cuantitativo).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 9,66 (s, 1 H); 8,17 (s, 1 H); 7,88 (d, 2 H); 7,74 (d, 2 H); 5,99 (d, 1 H); 4,93 (br. s, 1 H); 4,18 (mc, 1 H); 3,94 (s, 1 H); 3,46 - 3,52 (m, 2 H); 2,97 (s, 3 H); 1,17 (d, 3 H).

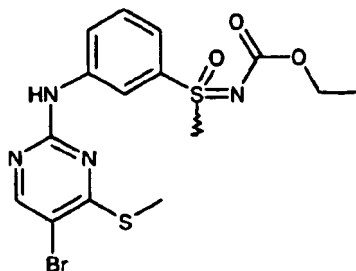
- 15 MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 448.

Intermedio 12: Preparación de 5-bromo-2-cloro-4-metilsulfanil-pirimidina



- 20 Se agitaron en 50 ml de acetonitrilo seco a rt durante 24 h 2 g de MeSNa (28,5 mmoles; 1 eq.) y 6,5 g de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (28,5 mmoles, 1 eq.). Después, la mezcla se vertió en agua, se extrajo con DCM, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El producto se recristalizó en hexano para proporcionar 4 g de Intermedio 12 (70% de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,31 (s, 1 H); 2,59 (s, 3 H).

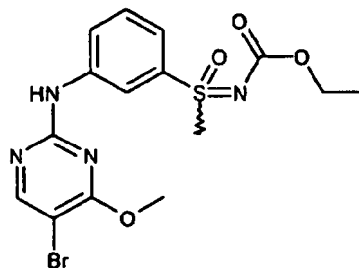
Intermedio 13: Preparación de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-(3-([5-bromo-4-(metilsulfanil)pirimidin-2-il]amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



El Intermedio 13 se preparó de forma análoga al GP 2 mediante reacción de 2,15 g de Intermedio 12 (4,5 mmoles, 1 eq.) y 1,09 g de Intermedio 5 (4,5 mmoles, 1 eq.) para proporcionar (después de la cristalización en acetonitrilo) 1,2 g de Intermedio 13 (60% de rendimiento).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 10,25 (s, 1 H); 8,60 (s, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,90 (d, 1 H); 7,58 (t, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 3,84 - 3,96 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 2,55 (s, 3 H); 1,10 (t, 3 H).

Intermedio 14: Preparación de *(RS)*-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-(3-([5-bromo-4-(metoxi)pirimidin-2-il]amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida

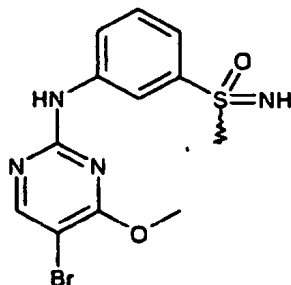


- 10 El Intermedio 14 se preparó de forma análoga al GP 2 mediante reacción de Intermedio 5 (1,73 g, 7,16 mmoles) con 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina comercial (2,00 g, 8,95 mmoles, 1,25 eq.), para dar 1,33 g (43% de rendimiento) del compuesto del título (después de la cristalización en acetonitrilo y de la cromatografía en columna del resto de licor madre).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 10,21 (s, 1 H); 8,67 (s br, 1 H); 8,42 (s, 1 H); 7,82 (d, 1 H); 7,56 (t, 1 H); 7,48 (d, 1 H); 4,02 (s, 3 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,04 (t, 3 H).

MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 429 (<sup>79</sup>Br).

Intermedio 14a: Preparación de *(RS)*-*S*-(3-([5-bromo-4-(metoxi)pirimidin-2-il]amino)fenil)-*S*-metilsulfoximida



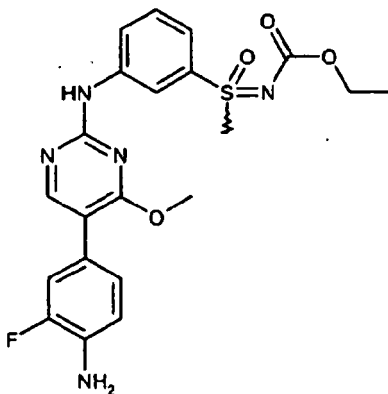
- 20 El Intermedio 14a se preparó de forma análoga al GP 9 mediante reacción de Intermedio 14 (500 mg (1,16 mmoles), para dar, además de una mayor cantidad de la 4-etoxipirimidina correspondiente, 14 mg (3%) del producto deseado.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 10,13 (s, 1 H); 8,62 (s br, 1 H); 8,40 (s, 1 H); 7,74-7,81 (m, 1 H); 7,50 (d, 2 H); 4,02 (s, 3

H); 3,09 (s, 3 H); =NH no mostrado.

MS (ESI):  $[M+H]^+ = 357$  ( $^{79}\text{Br}$ ).

Intermedio 15: Preparación de (RS)-N-(etoxicarbonil)-S-(3-([5-(4-amino-3-fluorofenil)-4-(metoxi)-pirimidin-2-il]amino)fenil)-S-metilsulfoximida



5

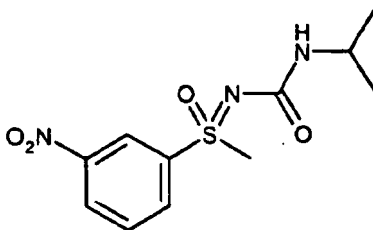
A una suspensión desgasificada de Intermedio 14 (687 mg, 1,60 mmoles), Intermedio 21 (véase más abajo, 474 mg, 2,00 mmoles, 1,25 eq.), y tris-(2-furil)-fosfina (149 mg, 0,64 mmoles, 0,40 eq.) en una mezcla de dimetoxietano (22 ml) y carbonato de sodio ac. 1 M (2,56 ml) se añadió  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (73 mg, 0,08 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla resultante se sumergió en un baño de aceite precalentado hasta  $100^\circ\text{C}$ , y después se agitó a dicha temperatura durante 6 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar 280 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título.

10

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 400 MHz): 10,07 (s, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 7,83 (d, 1 H); 7,54 (t, 1 H); 7,44 (d, 1 H); 7,21 (dd, 1 H); 7,08 (mc, 1 H); 6,76 (mc, 1 H); 5,22 (s br, 2 H); 4,00 (s, 3 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,05 (t, 3 H).

15 MS (ESI):  $[M+H]^+ = 460$ .

Intermedio 16: Preparación de (RS)-S-(3-nitrofenil)-N-(isopropilcarbamoil)-S-metilsulfoximida



20

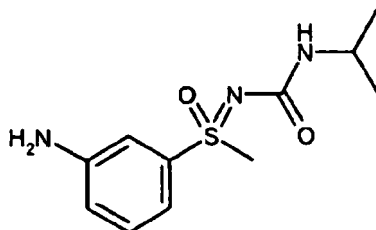
Se trataron 8,24 g (41,2 mmoles) de (RS)-S-(3-nitrofenil)-S-metilsulfoximida (Intermedio 4, etapa 1) en 370 ml de tolueno con 13,6 ml (138,3 mmoles) de isocianato de isopropilo. La mezcla se agitó en argón a  $104^\circ\text{C}$  durante 5 horas, y a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadieron 4,5 ml (46 mmoles) de isocianato de isopropilo, y la mezcla se agitó en argón a  $104^\circ\text{C}$  durante 6 horas, y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron 4,5 ml (46 mmoles) de isocianato de isopropilo, y la mezcla se agitó en argón a  $104^\circ\text{C}$  durante 7 horas, y a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se enfrió sobre hielo durante 40 minutos.

La suspensión se filtró para dar 9,2 g (78% de rendimiento) del producto.

25

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO): 8,63 (s, 1 H); 8,54 (d, 1 H); 8,35 (d, 1 H); 7,96 (t, 1 H); 7,01 (d, 1 H); 3,57 (m, 1 H); 3,46 (s, 3 H); 1,00 (m, 6 H).

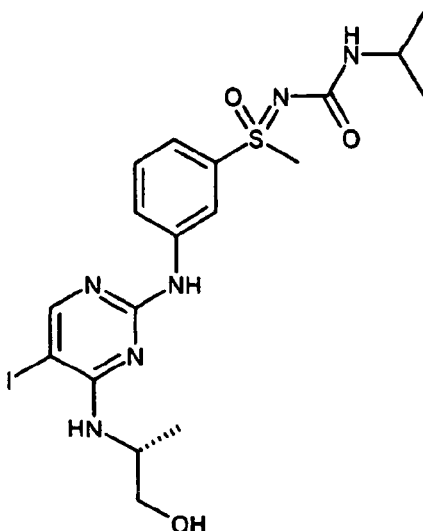
Intermedio 17: Preparación de *(RS)*-*S*-(3-aminofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida



Se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente 18,6 g de polvo de hierro en 198 ml de etanol y 1,93 ml de ácido clorhídrico ac. conc. Se añadieron 7,8 g (27,3 mmoles) de *(RS)*-*S*-(3-nitrofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida en 20 ml de metanol. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas, y se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El residuo se lavó con etanol caliente. Los filtrados combinados se evaporaron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano:diclorometano/etanol 1:1) para dar 4,53 g (65% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 7,23 (t, 1 H); 7,07 (s, 1 H); 6,97 (d, 1 H); 6,80 (d, 1 H); 6,75 (d, 1 H); 5,65 (s br, 2 H); 3,60 (m, 1 H); 3,27 (s, 3 H); 1,00 (m, 6 H)

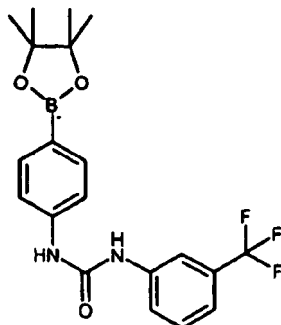
10 Intermedio 18: Preparación de *(RS)*-*S*-(3-[4-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-5-yodo-pirimidin-2-ilaminofenil])-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida



Se trataron 1,62 g (5,17 mmoles) de (*R*)-2-(2-cloro-5-yodo-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-ol y 1,2 g (4,7 mmoles) de *(RS)*-*S*-(3-aminofenil)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfoximida en 14,8 ml de acetonitrilo con 1,17 ml de ácido clorhídrico 4 N (4,7 mmoles), y se agitaron en un tubo de presión a 52°C durante 20 horas. Se añadieron 10 ml de amoníaco 2 N en metanol, y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para dar 2,11 g (84% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO): 9,66 (s, 1 H); 8,57 (s, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 7,81 (d, 1 H); 7,49 (t, 1 H); 7,41 (d, 1 H); 6,79 (m, 1 H); 5,99 (m, 1 H); 4,93 (m, 1 H); 4,28 (m, 1 H); 3,59 (m, 1 H); 3,52 (m, 2 H); 3,32 (d, 3 H); 1,19 (d, 3 H); 1,00 (m, 6 H).

Intermedio 19: Preparación de *N*-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-*N'*-[3-(trifluorometil)-fenil]urea



El Intermedio 19 se preparó de forma análoga al GP 3 mediante reacción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con 1-isocianato-3-trifluorometilbenceno.

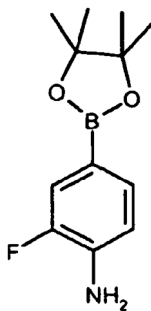
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,74 (d, 2 H); 7,58 - 7,68 (m, 1 H); 7,16 - 7,55 (m, 7 H); 1,32 (s, 12H).

5 MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 407.

El siguiente éster de pinacolato del ácido borónico se preparó según el procedimiento general GP 3 de forma análoga al Intermedio 19, a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina y el isocianato de fenilo apropiado.

Intermedio nº	Estructura	Nombre	Datos analíticos
20		<i>N</i> -fenil- <i>N'</i> -[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]urea	MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 339.

10 Intermedio 21: Preparación de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina



## Ruta A (Metilación)

## Etapa 1

Se disolvieron 50 g de 4-bromo-2-fluoroanilina (263 mmoles) y 70 g de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (321 mmoles) en  $\text{tert-BuOH}$  (140 ml), y se agitaron a  $50^\circ\text{C}$  toda la noche. La TLC indicó la terminación de la reacción. El disolvente se evaporó en su mayor parte (-2/3), después se añadieron 150 ml de MeOH al 50%, y subsiguientemente 15 ml de  $\text{NH}_3$  conc. Después de 30 min. de agitación, la capa inferior oleosa se separó, se lavó con MeOH al 50%, se concentró a vacío, y el producto se cristalizó al enfriar. Después, el producto se separó por filtración, el filtrado se disolvió en benceno, se extrajo con HCl al 3%, después se evaporó, y cristalizó otra porción de BOC-anilina mediante dilución con EtOH al 75% (rendimiento total: 55 g, 190 mmoles, 72%).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz): 9,10 (s, 1 H); 7,58 (t, 1 H); 7,51 (dd, 1 H); 7,33 (dd, 1 H); 1,45 (s, 9 H).

## 10 Etapa 2

La disolución del producto de la etapa 1 (25 g, 86 mmoles) en THF (400 ml) se enfrió hasta  $-85^\circ\text{C}$ , y después se trató gota a gota con 83 ml de  $n\text{-BuLi}$  2,5 M (208 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h, y se paralizó con borato de trimetilo (27 g, 260 mmoles) a  $-90^\circ\text{C}$ . La mezcla viscosa se calentó gradualmente hasta rt, se vertió en 1 l de agua, se extrajo con benceno (50 ml), y se evaporó. La capa acuosa se neutralizó con ácido acético, con lo que el aceite precipitado comenzó a cristalizar lentamente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó con aire, produciendo 15 g del ácido borónico. El filtrado acuoso se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía en columna ultrarrápida (PhH - PhH:EtOH 3:1) produjo otro lote del ácido borónico (1,2 g), mejorando el rendimiento combinado hasta 74% (64 mmoles).

20 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz): 9,00 (s, 1 H); 8,20 (br. s, 2 H); 7,62 (t, 1 H); 7,48 - 7,54 (m, 2 H); 1,50 (s, 9 H).

## Etapa 3

Se agitaron 15 g del ácido borónico procedente de la etapa 2 (59 mmoles) y 14 g de pinacol (118 mmoles) en MeOH a rt durante 1 h. La TLC indicó conversión completa, se añadió agua (45 ml) a la mezcla de reacción, y el precipitado oleoso comenzó a cristalizar tras la trituración. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH al 70%, y se secó (16 g, 48 mmoles, rendimiento: 81%). RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz): 9,11 (s, 1 H); 7,73 (t, 1 H); 7,38 (d, 1 H); 7,28 (d, 1 H); 1,43 (s, 9 H); 1,25 (s, 12H).

## Etapa 4

Una disolución del derivado de BOC de la etapa 3 (3,6 g, 10,6 mmoles) en 35 ml de DCM y 10 ml de HCl 5N en dioxano se agitó a  $30^\circ\text{C}$  durante 1,5 h. La TLC indicó 80% de conversión. Se añadieron 5 ml adicionales de HCl/dioxano, y la agitación se continuó durante 1 h. El disolvente se evaporó, el residuo se trató con agua, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con benceno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se evaporaron hasta sequedad, y el aceite resultante se trituró con hexano para proporcionar 1,29 g (5,4 mmoles) del éster de pinacolato del ácido borónico (51%).

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz): 7,12 (dd, 1 H); 7,11 (dd, 1 H); 6,68 (t, 1 H); 5,53 (s br, 2 H); 1,21 (s, 12H).

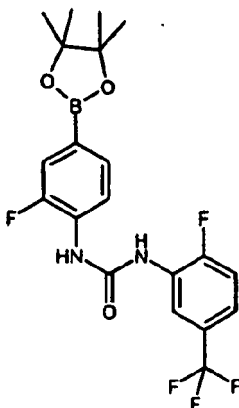
## 35 Ruta B (borilación catalizada con Pd)

## Etapa 1

Se pesaron en un matraz seco (Schlenk) 570 mg de 4-bromo-2-fluoroanilina (3 mmoles, 1 eq.), 1,14 g bis(pinacolato)diboro (4,5 mmoles, 1,5 eq.), 883 mg de KOAc (9 mmoles, 3 eq.) y 245 mg de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 mmoles, 0,1 eq.), y se pusieron en una atmósfera de argón. Se añadieron 10,4 ml de DMSO, y la disolución violeta rojiza resultante se calentó hasta  $80^\circ\text{C}$  durante 6,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se paralizó con agua, y se filtró a través de Celite. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x), se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 661 mg del producto deseado (90%), que contenía pinacol como una ligera impureza.

45 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz): 7,12 (dd, 1 H); 7,11 (dd, 1 H); 6,68 (t, 1 H); 5,53 (s br, 2 H); 1,21 (s, 12H).

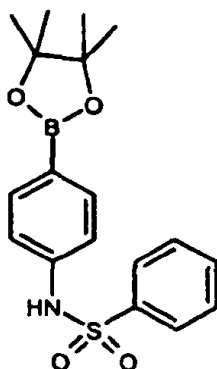
Intermedio 22: Preparación de 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-urea



Se disolvieron 8,55 g (48 mmoles) de 2-fluoro-5-trifluorometilaminina y 4,8 g (48 mmoles) de trietilamina en 30 ml de DCM seco, y se añadieron gota a gota a una disolución de 4,7 g (16 mmoles) de trifosgeno en 30 ml de DCM a 5-10°C. En 20 min., la TLC indicó el consumo completo de la amina de partida. Esta mezcla se trató gota a gota con una disolución de 11,3 g (48 mmoles) de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina y 4,8 g de trietilamina en 35 ml de DCM a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se vertió en agua, la capa orgánica se separó, y se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH al 90%, produciendo 4,5 g del producto diana. La cromatografía en columna ultrarrápida del residuo obtenido de la evaporación del líquido madre produjo 2,7 g de material diana (rendimiento combinado 7,2 g; 34%).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 9,28 (br. s, 2 H); 8,58 (dd, 1 H); 8,12 (t, 1 H); 7,56 (dd, 1 H); 7,47 (dd, 1 H); 7,31 - 7,40(m, 2 H).

Intermedio 23: Preparación de N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida



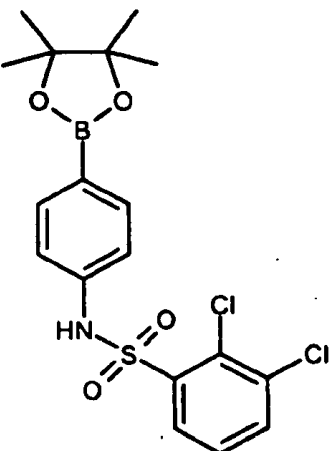
15 El Intermedio 23 se preparó de forma análoga al GP 4 mediante reacción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con cloruro de bencenosulfonilo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,77 - 7,82 (m, 2 H); 7,68 (d, 2 H); 7,49 - 7,65 (m, 1 H); 7,38 - 7,47 (m, 2 H); 7,08 (d, 2 H); 6,82 (s br, 1 H); 1,32 (s, 12H).

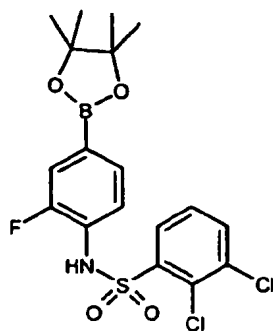
MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 360; [2M+H]<sup>+</sup> = 719.

20 El siguiente éster de pinacolato del ácido borónico se preparó según el procedimiento general GP 4 a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina y el cloruro de fenilsulfonilo apropiado.



Intermedio nº	Estructura	Nombre	Datos analíticos
24		2,3-Dicloro-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-bencenosulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): 7,87-7,93 (m, 2H); 7,61 (d, 2H); 7,51-7,57 (m, 2H); 7,29 (t, 1H); 6,98-7,07 (m, 3H); 1,24 (s, 12H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 428

Intermedio 25: Preparación de 2,3-dicloro-N-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-bencenosulfonamida

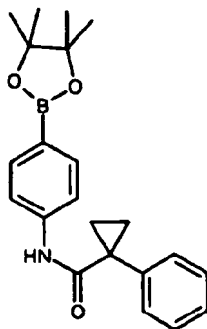


5

El Intermedio 25 se preparó de forma análoga al GP 4 a partir de 1,78 g de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (7,5 mmoles) y 2,03 g de cloruro de 2,3-dicloro-bencenosulfonylo (8,25 mmoles, 1,1 eq.) en 20 ml de DCM y en presencia de 0,66 ml de piridina (8,25 mmoles, 1,1. eq.), produciendo, después de la trituración, 2,42 g del compuesto diana (72% de rendimiento).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO; 400 MHz): 10,81 (s, 1 H); 7,90 (dd, 1 H); 7,87 (dd, 1 H); 7,48 (t, 1 H); 7,36 (dd, 1 H); 7,26 - 7,30 (m, 2 H); 1,22 (s, 12 H).

Intermedio 26: Preparación de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico



El Intermedio 26 se preparó de forma análoga al GP 5 mediante reacción de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina con ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico.

5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 9,09 (s, 1 H); 7,52 (br. s, 4 H); 7,22 - 7,38 (m, 5 H); 1,39 - 1,43 (m, 2 H); 1,23 (s, 12H); 1,06 - 1,10 (m, 2 H).

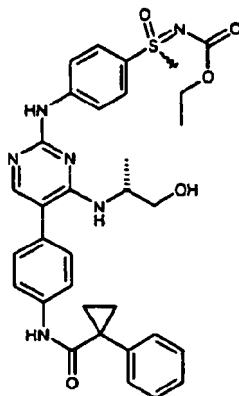
MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 364.

Los siguientes ésteres de pinacolato del ácido borónico se prepararon de forma análoga al procedimiento general GP 5 a partir de la anilina borilada respectiva y el ácido carboxílico apropiado.

Intermedio nº	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27		<i>N</i> -[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-fenilciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 8,13 (mc, 1H); 7,98 (t, 1H); 7,35-7,57 (m, 6H); 7,31 (d, 1H); 1,54 (mc, 2H); 1,30 (s, 12H); 1,18 (mc, 2H).
28		<i>N</i> -[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-[3-(trifluoro-metil)fenil]-ciclopropano-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ): 7,56-7,80 (m, 7H); 7,30-7,36 (d, 1H); 6,92 (s, 1H); 1,75-1,85 (mc, 2H); 1,35 (s, 12H); 1,15-1,25 (mc, 2H).

## PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE EJEMPLO

Compuesto 1 de Ejemplo: Preparación de *N*-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-pirimidin-5-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida

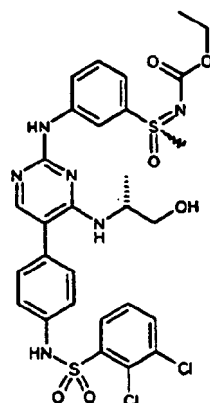


- 5 El Compuesto 1 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 6 mediante reacción de 260 mg de Intermedio 10 (0,5 mmoles, 1 eq.) con 258 mg de Intermedio 26 (0,71 mmoles, 1,4 eq.) en presencia de 35 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,03 mmoles; 6% en moles) y 0,96 ml de disolución ac. 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 eq.) en 8,2 ml de tolueno/EtOH (1:1). El calentamiento mediante microondas hasta 120°C durante 15 min., seguido del tratamiento como se describe en GP 6, y la cromatografía en columna ultrarrápida, seguida de la trituración con éter diisopropílico, proporcionaron 150 mg (0,24 mmoles; 48% de rendimiento) del compuesto diana como un sólido ligeramente amarillento.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,73 (s, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 8,03 (d, 2 H); 7,77 (s, 1 H); 7,76 (d, 2 H); 7,64 (d, 2 H); 7,23 - 7,38 (m, 7 H); 5,87 (d, 1 H); 4,77 (t, 1 H); 4,19 - 4,27 (m, 1 H); 3,85 - 3,93 (m, 2 H); 3,42 (t, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,42 (m, 2 H); 1,10 - 1,14 (m, 5 H); 1,07 (t, 3 H).

MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 629.

- 15 Compuesto 2 de Ejemplo: Preparación de 2,3-dicloro-*N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-5-il]-fenil}bencenosulfonamida



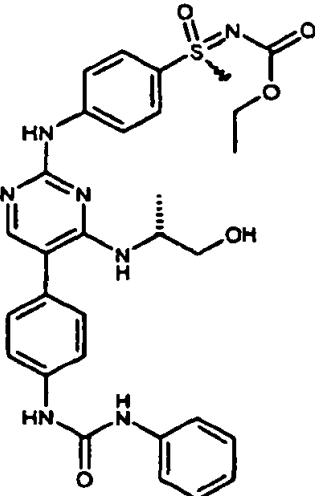
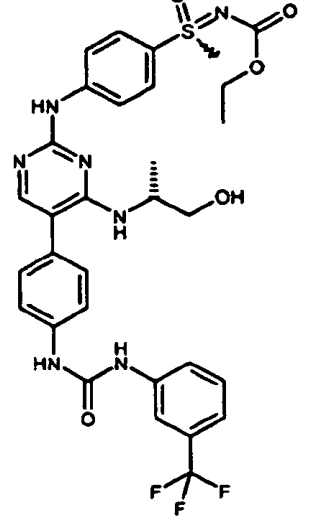
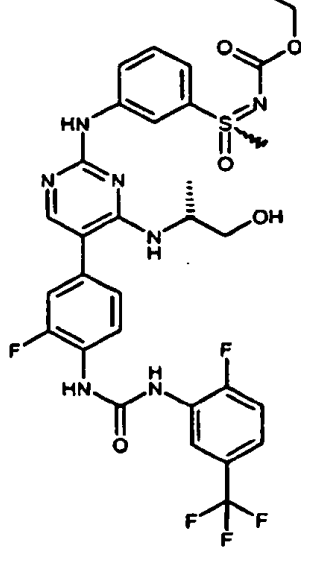
- 20 El Compuesto 2 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 6 mediante reacción de 208 mg de Intermedio 8 (0,4 mmoles, 1 eq.) con 243 mg de Intermedio 24 (0,57 mmoles, 1,4 eq.) en presencia de 28 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,024 mmoles; 6% en moles) y 0,77 ml de disolución ac. 1M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 eq.) en 6,6 ml de tolueno/EtOH (1:1). El calentamiento mediante microondas hasta 120°C durante 15 min., seguido del tratamiento como se describe en GP 6, y la cromatografía en columna ultrarrápida, seguida de la trituración con éter diisopropílico, proporcionaron 167 mg (0,24 mmoles; 60% de rendimiento) del compuesto diana.

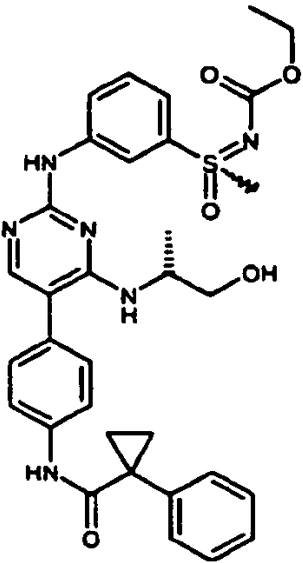
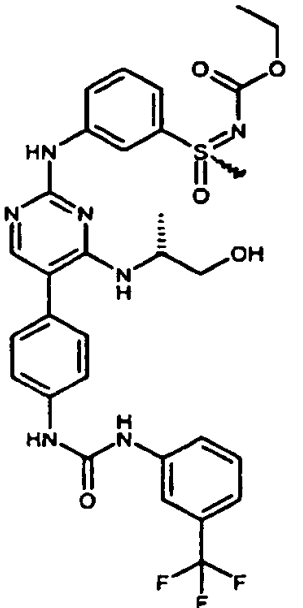
- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 10,96 (s, 1 H); 9,60 (s, 1 H); 8,60 - 8,67 (m, 1 H); 8,09 (dd, 1 H); 7,82 - 7,95 (m, 2 H); 7,69 (s, 1 H); 7,56 (t, 1 H); 7,49 (t, 1 H); 7,30 - 7,42 (m, 1 H); 7,27 (d, 2 H); 7,14 (d, 2 H); 5,84 (d, 1 H); 4,63 - 4,72 (m, 1 H); 4,26 (mc, 1 H); 3,80 - 3,93 (m, 2 H); 3,32 - 3,47 (m, 5 H); 1,00 - 1,11 (m, 6 H).

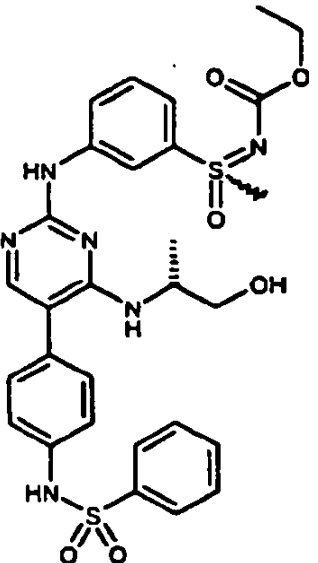
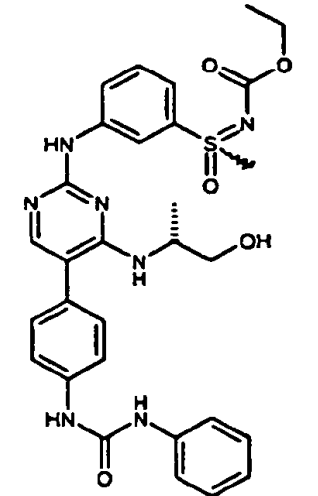
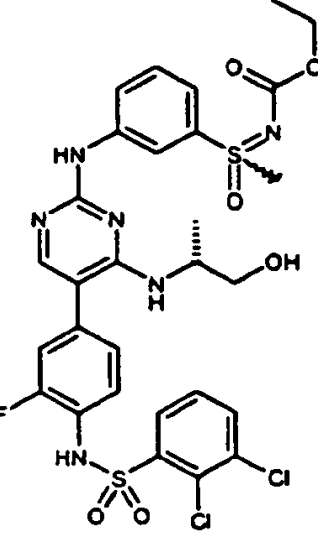
MS (ESI):  $[M+H]^+ = 693$  ( $^{35}\text{Cl}$ ).

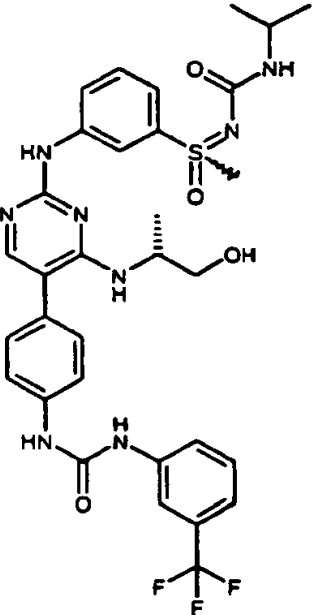
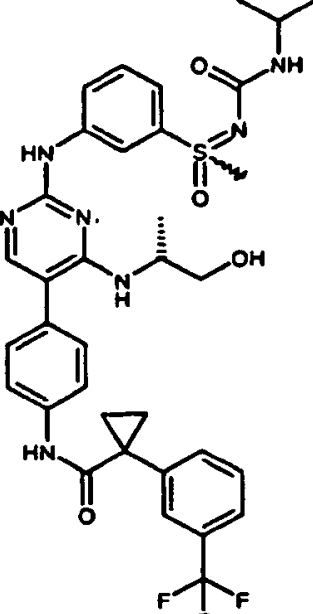
Los siguientes Compuestos de Ejemplo se prepararon según el procedimiento general GP 6 a partir de los Intermedios 8, 10 18, y el éster de pinacolato del ácido fenilborónico respectivo:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
3		<i>N</i> -{4-[2-((4-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-5-il]-fenil}benceno-sulfonamida	RMN $^1\text{H}$ (DMSO, 300 MHz): 10,49 (s, 1H); 9,73 (s, 1H); 8,01 (d, 2H); 7,81 (d, 2H); 7,75 (d, 2H); 7,72 (s, 1H); 7,53-7,63 (m, 3H); 7,26 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 5,89 (d, 1H); 4,76 (t, 1H); 4,17-4,26 (m, 1H); 3,84-3,92 (m, 2H); 3,39-3,46 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 1,10 (d, 3H); 1,07 (t, 3H), MS (ESI): $[M+H]^+ = 625$ .
4		2,3-dicloro- <i>N</i> -{4-[2-((4-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-5-il]-fenil}benceno-sulfonamida	RMN $^1\text{H}$ (DMSO, 300 MHz): 10,98 (s, 1H); 9,72 (s, 1H); 8,00 (d, 2H); 7,91 (dd, 1H); 7,75 (d, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,27 (d, 2H); 7,13 (d, 2H); 5,93 (d, 1H); 4,74 (t, 1H); 4,17-4,26 (m, 1H); 3,83-3,93 (m, 2H); 3,36-3,46 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 1,10 (d, 3H); 1,06 (t, 3H). MS (ESI): $[M+H]^+ = 693/695$ .
5		2,3-dicloro- <i>N</i> -{4-[2-((4-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}bencenosulfonamida	RMN $^1\text{H}$ (DMSO, 300 MHz): 10,69 (s, 1H); 9,76 (s, 1H); 8,01 (d, 2H); 7,92 (dd, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,76 (d, 2H); 7,50 (t, 1H); 7,19-7,26 (m, 2H); 7,11 (d, 1H); 6,09 (d, 1H); 4,74 (t, 1H); 4,19-4,30 (m, 1H); 3,83-3,94 (m, 2H); 3,39-3,47 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 1,11 (d, 3H); 1,07 (t, 3H). MS (ESI): $[M+H]^+ = 711/713$ .

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
6		1-{4-[2-({4-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-{{( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil}aminol-pirimidin-5-il}-fenil]-3-[fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,73 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 2H); 7,53 (d, 2H); 7,44 (d, 2H); 7,30 (d, 2H); 7,25 (t, 2H); 6,94 (t, 1H); 5,92 (d, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,19-4,31 (m, 1H); 3,84-3,94 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,38 (s, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,07(t, 2H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 604.
7		1-{4-[2-({4-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-{{( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil}amino}-pirimidin-5-il}-fenil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,74 (s, 1H); 9,09 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 8,00 (br, s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,77 (d, 2H); 7,54-7,58 (m, 3H); 7,49 (t, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,28 (d, 1H); 5,92 (d, 1H); 4,81 (t, 1H); 4,20-4,30 (m, 1H); 3,85-3,93 (m, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,38 (s, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,07 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 672.
8		1-{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-{{( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil}amino}-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-3-{2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,64 (s, 1H); 9,35-9,41 (m, 1H); 9,22,9,27 (m, 1H); 8,60-8,71 (m, 2H); 8,24 (t, 1H); 7,91 (t br, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,26-7,55 (m, 5H); 7,18 (d, 1H); 6,04 (d, 1H); 4,73 (mc, 1H); 4,32 (mc, 1H); 3,80-3,94 (m, 2H); 3,40-3,48 (m, 2H); 3,35-3,40 (m, 3H); 1,12 (d br, 3H); 1,05 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 707.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
9		<p><i>N</i>-{4-[2-({3-[(<i>RS</i>)-<i>N</i>-(etoxicarbonil)-5-metilsulfonimidoil]fenil)amino]-4-[(<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-pirimidin-5-il]fenil}-1-fenilciclopropano-carboxamida</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,63 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,67 (s br, 1H); 7,85-7,94 (m, 2H); 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 2H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,22-7,41 (m, 6H); 5,76-5,85 (m, 1H); 4,68-4,75 (m, 1H); 4,28 (mc, 1H); 3,82-3,94 (m, 2H); 3,32-3,49 (m, 5H); 1,38-1,45 (m, 2H); 1,11-1,17 (m, 5H); 1,06 (t, 3H). MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 629.</p>
10		<p>1-{4-[2-({3-[(<i>RS</i>)-<i>N</i>-(etoxicarbonil)-5-metilsulfonimidoil]fenil)amino]-4-[(<i>R</i>)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-il]-fenil}-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,62 (s, 1H); 9,07 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,66 (s br, 1H); 8,00 (s br, 1H); 7,85-7,94 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,24-7,61 (m, 9H); 5,82-5,92 (m, 1H); 4,70-4,78 (m, 1H); 4,29 (mc, 1H); 3,81-3,97 (m, 2H); 3,32-3,48 (m, 5H); 1,14 (dbr, 3H); 1,05 (t, 3H). MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 672.</p>

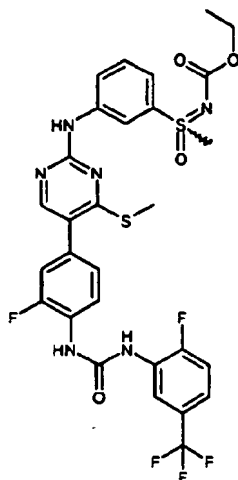
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
11		<i>N</i> -{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenilamino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-il]-fenil}benceno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): δ 10,46 (s, 1H); 9,59 (s, 1H); 8,63 (s br, 1H); 7,84-7,93 (m, 1H); 7,81 (d, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,28-7,64 (m, 5H); 7,26 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 5,77-5,85 (m, 1H); 4,66-4,73 (m, 2H); 4,26 (mc, 1H); 3,80-3,95 (m, 2H); 3,32-3,49 (m, 5H); 1,02-1,11 (m, 6H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 625.
12		1-{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-il]-fenil}-3-[fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): δ 9,60 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,67 (s, 2H); 7,83-7,95 (m, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,16-7,63 (m, 9H); 6,93 (t, 1H); 5,80,5,91 (m, 1H); 4,70-4,81 (m, 1H); 4,29 (mc, 1H); 3,82-3,98 (m, 2H); 3,32-3,51 (m, 5H); 1,14 (d, 2H); 3,32,3,51 (m, 5H); 1,14 (d br, 3H); 1,06 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 603.
13		2,3-dicloro- <i>N</i> -{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-[( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-bencenosulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): δ 10,69 (s br, 1H); 9,65 (s, 1H); 8,57-8,66 (m, 1H); 7,82-7,97 (m, 3H); 7,78 (s, 1H); 7,12-7,55 (m, 6H); 6,03 (d, 1H); 4,64-4,72 (m, 1H); 4,29 (mc, 1H); 3,80-3,96 (m, 2H); 3,32-3,47 (m, 5H); 1,00-1,12 (m, 6H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 711 ( <sup>35</sup> Cl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
14		1-{4-[4-(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-((3-(( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-pirimidin-5-il]fenil}-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,42 (s br, 1H); 9,34 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,63 (m, 5H); 7,53 (t, 1H); 7,37 (d, 2H); 7,32 (d, 1H); 6,86 (m, 1H); 4,39(m 1H); 3,59 (m, 1H); 3,47 (m, 2H); 3,37 (d, 3H); 1,15 (d, 3H); 1,00 (m, 6H)
15		N-{4-[4-(( <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-((3-(( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-pirimidin-5-il]fenil}-1-[3-(trifluorometil)-fenil]ciclopropanocarboxamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,59 (s, 1H); 9,47 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,65 (m, 6H); 7,49 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (d, 2H); 6,79 (m, 1H); 5,85 (m, 1H); 4,78 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,33 (d, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,23 (m, 2H); 1,14 (d, 3H); 1,00 (m, 6H)



Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
16		2,3-dicloro- <i>N</i> -{4-[4-((1 <i>R</i> )-2-hidroxi-1-metiletil)amino]-2-((3-(( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(isopropilcarbamoil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino)-pirimidin-5-il]fenil}bencenosulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,99 (s, 1H); 9,54 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,30 (d, 2H); 7,18 (d, 2H); 6,78 (m, 1H); 5,90 (m, 1H); 4,74 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,32 (d, 3H); 1,12 (d, 3H); 0,99 (m, 6H)

Compuesto 17 de Ejemplo: Preparación de 1-{4-[2-((3-((*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

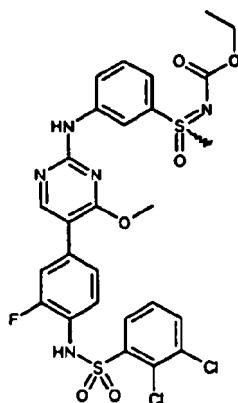


5 El Compuesto 17 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 7 mediante reacción de 4,9 g de Intermedio 13 (11 mmoles) con 5,3 g de Intermedio 19 (12 mmoles; 1,09 eq.) en presencia de 1 g de tris-(2-furil)-fosfina (4 mmoles; 0,36 eq.), 17 ml de disolución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M, 1,55 eq.) y 500 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,5 mmoles; 4,5% en moles) en 100 ml DME seco, produciendo 4,5 g del compuesto diana (60% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 9,40 (br. s, 1 H); 8,63 - 8,73 (m, 2 H); 8,30 (t, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,95 (d, 1 H); 7,58 (t, 1 H); 7,38 - 7,52 (m, 4 H); 7,28 (d, 1 H); 3,83 - 3,95 (m, 2 H); 3,40 (s, 3 H); 2,60 (s, 3 H); 1,08 (t, 3 H).

10 MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 681.

Compuesto 18 de Ejemplo: Preparación de 2,3-dicloro-*N*-{4-[2-((3-((*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metoxi)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-bencenosulfonamida

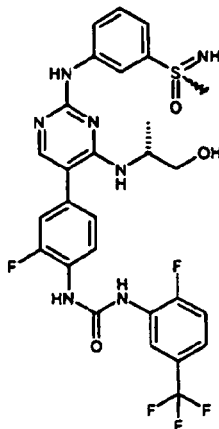


5 El Compuesto 18 de Ejemplo se preparó haciendo reaccionar el Intermedio 15 (275 mg, 0,60 mmoles) con cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (206 mg, 0,84 mmoles, 1,4 eq.) en piridina pura (3,7 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. Todos los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo bruto se purificó mediante HPLC prep. para dar 191 mg (48% de rendimiento) del compuesto diana puro.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 10,62 (s, 1 H); 10,19 (s, 1 H); 8,74 (s br, 1 H); 8,37 (s, 1 H); 7,79 - 7,97 (m, 3 H); 7,30 - 7,60 (m, 5 H); 7,24 (t, 1 H); 3,98 (s, 3 H); 3,88 (mc, 2 H); 3,38 (s, 3 H); 1,05 (t, 3 H).

MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup>, = 668 (<sup>35</sup>Cl).

10 Compuesto 19 de Ejemplo: Preparación de *N*-{4-[4-[[*(R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-2-({3-[[*(RS)*]-*S*-metilsulfonimidoil]-fenil]amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

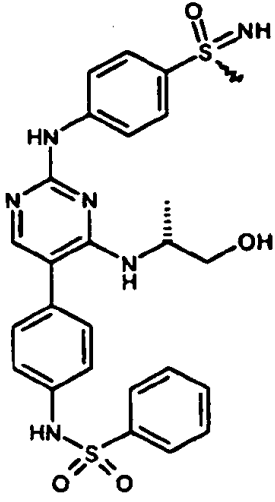
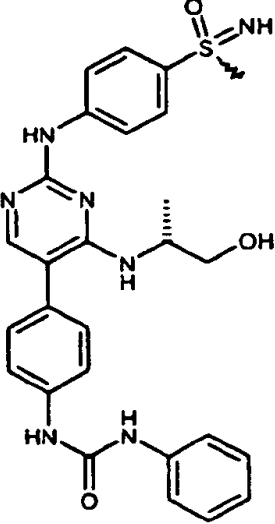


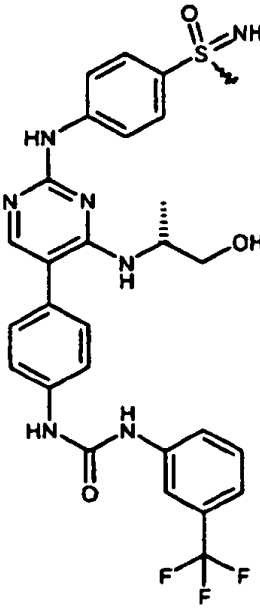
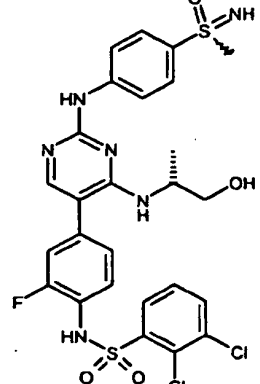
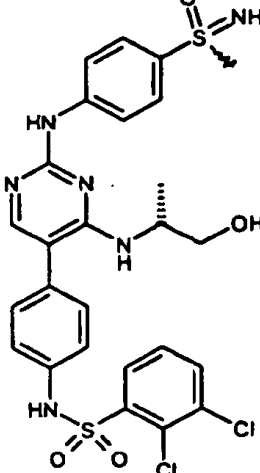
15 El Compuesto 19 de Ejemplo se preparó de forma análoga a GP 6 mediante reacción de 138 mg de Intermedio 9 (0,31 mmoles) con 194 mg de Intermedio 19 (0,44 mmoles; 1,42 eq.) en presencia de 21 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6% en moles) y 0,60 ml de disolución ac. de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M, 1,93 eq.) en una mezcla de tolueno y etanol (2,53 ml cada uno) produciendo 45 mg del compuesto diana (23% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,53 (s br, 1 H); 9,39 (s br, 1 H); 9,24 (s br, 1 H); 8,70 (d, 1 H); 8,58 - 8,66 (m, 1 H); 8,23 (t, 1 H); 7,71 - 7,83 (m, 2 H); 7,34 - 7,55 (m, 4 H); 7,31 (d, 1 H); 7,18 (d, 1 H); 6,03 (t br, 1 H); 4,76 - 4,88 (m, 1 H); 4,37 (mc, 1 H); 4,10 - 4,16 (m, 1 H); 3,32 - 3,55 (m, 2 H); 3,00 (s, 3 H); 1,14 (d, 3 H).

MS (ESI):[M+H]<sup>+</sup> = 636.

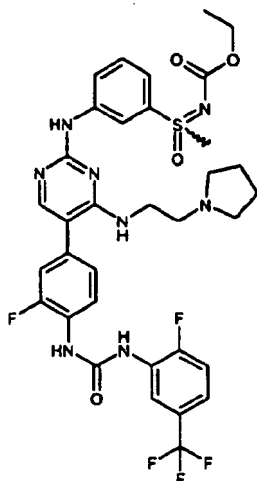
20 Los siguientes Compuestos de Ejemplo se prepararon según el procedimiento general GP 6 a partir de los Intermedios 11 ó 14a, y el éster de pinacolato del ácido fenilborónico respectivo:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
20		<p><i>N</i>-[4-(4-{{(R)-2-hidroxi-1-2-{{4-(RS)-(S)-metilsulfonimidoil}-fenil]aminol-pirimidin-5-il}fenil]benceno-sulfonamida</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 10,48 (s br, 1H); 9,58 (s, 1H); 7,94 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 7,73 (d, 2H); 7,70 (s, 1H); 7,52-7,62 (m, 3H); 7,25 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 5,84 (d, 1H); 4,75 (t, 1H); 4,31 (mc, 1H); 3,91 (s, 1H); 3,37-3,46 (m, 2H); 2,97 (s, 3H); 1,10 (d, 3H), (s, 3H); 1,10 (d, 3H). MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 553.</p>
21		<p>1-[4-(4-{{(R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-2-{{4-(RS)-(S)-metilsulfonimidoil}pirimidin-5-il)fenil]-3-fenilurea</p>	<p>RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300 MHz): 9,74 (s, 1H); 8,83 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 8,04 (d, 2H); 7,84 (d, 2H); 7,83 (s, 1 H); 7,58 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,35 (d, 2H); 7,30 (t, 2H); 6,99 (tt, 1H); 6,04 (d, 1H); 4,84 (s br, 1H); 4,30 (mc, 1H); 3,46-3,50 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 1,19 (d, 3H), (s, 3H); 1,19 (d, 3H). MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 532.</p>

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
22		1-[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[4-( <i>(RS)</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]aminol-pirimidin-5-il)fenil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,59 (s, 1H); 9,14 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,97 (d, 2H); 7,78 (s, 1H); 7,74 (d, 2H); 7,56 (d, 1H); 7,55 (d, 2H); 7,48 (t, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,28 (d, 1 (t, 1H); 7,31 (d, 2H); 7,28 (d, 1H); 5,88 (d, 1H); 4,80 (t, 1H); 4,25 (mc, 1H); 3,92 (s, 1H); 3,45 (t, 2H); 2,98 (s, 3H); 1,14 (d, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 600.
23		2,3-dicloro- <i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[4-( <i>(RS)</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]aminol-pirimidin-5-il)fenil]benzeno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,67 (s, 1H); 7,96-8,00 (m, 4H); 7,77-7,82 (m, 3H); 7,56 (t, 1H); 7,26-7,32 (m, 2H); 7,19 (dd, 1H); 6,11 (d, 1H); 4,78 (t, 1H); 4,29 (mc, 1H); 3,41-3,52 (m, 2H); 3,03 (s, 3H); 1,16 (d, 3H). MS (ESI): [M] <sup>+</sup> = 639/641/643 (patron de isótopo de Cl <sub>2</sub> ),
24		2,3-dicloro- <i>N</i> -[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[4-( <i>(RS)</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)-fenil]amino]-pirimidin-5-il)-fenil]benzeno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 11,03 (s, 1H); 9,81 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,03 (d, 2H); 7,98 (dd, 1H); 7,85 (d, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,32 (d, 2H); 7,19 (d, 2H); 6,10 (d, 1H); 4,79 (s br, 1H); 4,27 (mc, 1H); 3,43-3,51 (m, 2H); 3,26 (s, 3H); 1,15 (d, 2H). MS (ESI): [M] <sup>+</sup> = 621/623/625 (patron de isótopo de Cl <sub>2</sub> ),

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
25		<i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-{{3-( <i>RS</i> )-tilsulfonimidoil}-fenil]amino)-pirimidin-5-il)fenil]-1-fenilciclopropano-carboxamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,10 (s, 1H); 8,74 (s br, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,25 (s br, 1H); 7,76-7,89 (m, 2H); 7,32-7,57 (m, 9 H); 4,12 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 1,52 (mc, 2H); 1,18 (mc, 2H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 532.

Compuesto 26 de Ejemplo: Preparación de 1-{4-[2-{{3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-{{2-(pirrolidin-1-il)etil}amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea

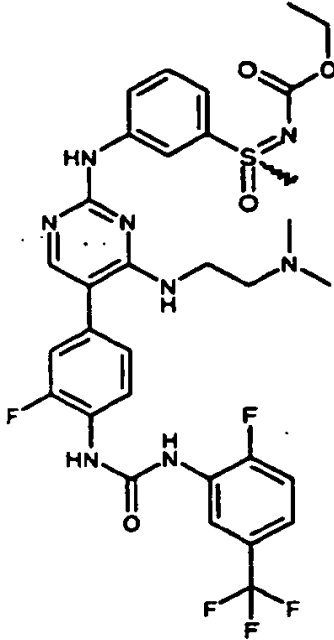
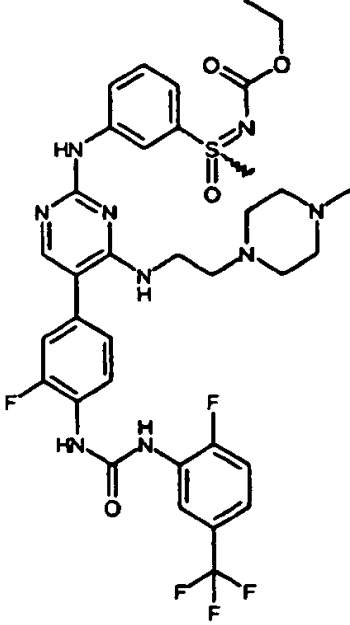


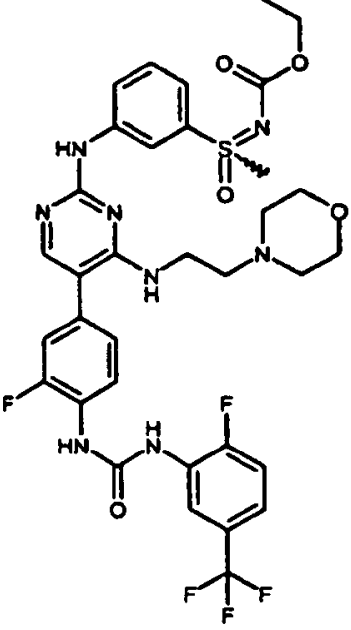
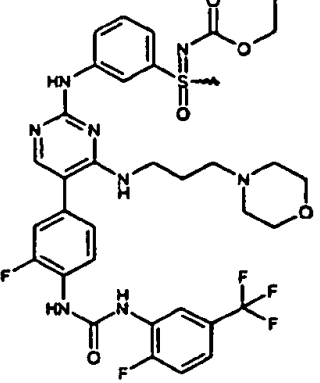
5 El Compuesto 26 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 8 mediante reacción de 238 mg del Compuesto 17 de Ejemplo (0,35 mmoles) con 118 mg de ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,52 mmoles; 1,5 eq.) en *N*-metilpirrolidinona (3,4 ml), seguido del tratamiento con 0,089 ml de 1-pirrolidinetanoamina (0,70 mmoles, 2,0 eq.) y 0,12 ml de trietilamina (0,88 mmoles, 2,5 eq.) produciendo 64 mg del compuesto diana (24% de rendimiento).

10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,66 (s, 1 H); 9,38 (d, 1 H); 9,23 (s br, 1 H); 8,58-8,70 (m, 2 H); 8,22 (t, 1 H); 7,97 (d br, 1 H); 7,80 (s, 1 H); 7,25-7,56(m, 5 H); 7,16(d, 1 H); 6,46 (t br, 1 H); 3,81-3,96 (m, 2 H); 3,45-3,58 (m, 2 H); 3,35 (s, 3 H); 2,35-2,69 (m, 6 H; parcialmente cubierto por el pico de DMSO), 1,58-1,73 (m, 4 H); 1,06 (t, 3 H).

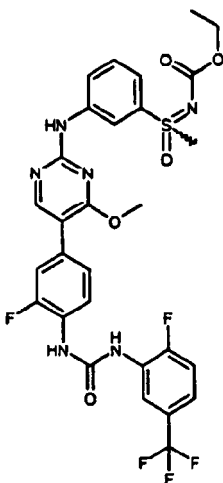
MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 747.

Los siguientes Compuestos de Ejemplo se prepararon mediante oxidación *in situ* del grupo tiometilo en el Compuesto 17 de Ejemplo, seguido del desplazamiento nucleofílico por el nucleófilo respectivo según GP 8.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
27		1-(4-[4-([2- <i>N,N</i> -(dimetilamino)etil]amino)-2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]genil}amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,68 (s, 1H); 9,42 (s br, 1H); 9,28 (s br, 1H); 8,63-8,71 (m, 2H); 8,29 (t, 1H); 7,99-8,08 (m, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,48-7,59 (m, 2H); 7,39-7,46 (m, 2H); 7,34 (dd, 1H); 7,22 (d br, 1H); 6,49 (t br, 1H); 3,85-4,01 (m, 2H); 3,50-3,61 (m, 2H); 3,43 (s, 3H); 2,45-2,58 (m, 2H); 2,18 (s, 6H); 1,12 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 721.
28		1-(4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil}amino)-4-({2-( <i>N</i> -metil-piperazin-4-il)etil}amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,67 (s, 1H); 9,38 (d, 1H); 9,24 (s br, 1H); 8,71 (s br, 1H); 8,63 (d br, 1H); 8,27 (t, 1H); 7,92 (d br, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,44-7,52 (m, 2H); 7,30-7,41 (m, 3H); 7,18 (d br, 1H); 6,48 (t br, 1H); 3,83-3,94 (m, 2H); 3,45-3,52 (m, 2H); 3,38 (s, 3H); 2,05-2,64 (m, 10 H); 2,12 (s, 3H); 1,07 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 776.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
29		1-{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino]-4-([2-(morfolin-4-il)etil]amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,66 (s, 1H); 9,36 (d, 1H); 9,25 (s br, 1H); 8,68 (s br, 1H); 8,63 (dd, 1H); 8,25 (t, 1H); 7,92 (d br, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,42-7,53 (m, 2H); 7,30-7,40 (m, 3H); 7,20 (d br, 1H); 6,51 (t br, 1H); 3,82-3,96 (m, 2H); 3,48-3,60 (m, 6H); 3,37 (s, 3H); 2,28-2,55 (m, 6H, cubierto parcialmente por la señal de DMSO); 1,07 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 763.
30		1-{4-[2-({3-[( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(etoxicarbonil)- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil)amino]-4-([3-(morfolin-4-il)propil]amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz): 8,86 (s, 1H); 8,59 (dd, 1H); 8,18 (t, 1H); 7,87-8,01 (m, 2H); 7,63 (s, 1H); 7,34-7,52 (m, 3H); 7,18-7,31 (m, 2H); 7,13 (mc, 1H); 6,90-7,03 (m, 2H); 6,03 (t br, 1H); 4,14 (mc, 2H); 3,54-3,67 (m, 2H); 3,42-3,54 (m, 4H); 3,28 (s, 3H); 2,30-2,53 (m, 6H); 1,80 (m, 2H; cubierto por pico de agua), 1,24 (t, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 777.

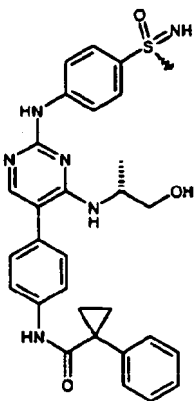
Compuesto 31 de Ejemplo: Preparación de 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metoxi)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea



Una disolución de Compuesto 17 de Ejemplo (170 mg, 0,25 mmoles) en NMP (2,4 ml) se trató con mCPBA (1,5 eq.), y después se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó entonces con agua y se extrajo con acetato de etilo, se secó y se evaporó. El residuo se purificó apenas sobre un tapón corto de sílice, para aislar una mezcla del sulfóxido y la sulfona correspondientes al Compuesto 17 de Ejemplo. Dicha mezcla se disolvió en DMF seca (0,5 ml), y después se añadió a una disolución de metóxido de sodio en DMF (5 ml) recientemente preparada a partir hidruro de sodio (22 mg, 0,5 mmoles) y metanol (20  $\mu$ l, 0,5 mmoles). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente toda la noche, y se evaporó subsiguientemente. La purificación del residuo bruto mediante cromatografía en columna, seguido de HPLC prep., dio 19 mg (11% de rendimiento) del compuesto diana deseado.

5  
10 RMN  $^1$ H (DMSO, 400 MHz): 10,18 (s, 1 H); 9,36 (s br, 1 H); 9,20 (s br, 1 H); 8,76 (s, 1 H); 8,62 (dd, 1 H); 8,41 (s, 1 H); 8,18 (t, 1 H); 7,86 (d br, 1 H); 7,43 - 7,61 (m, 4 H); 7,33 - 7,41 (m, 2 H); 4,03 (s, 3 H); 3,89 (mc, 2 H); 3,39 (s, 3 H); 1,07 (t, 3 H). MS (ESI):  $[M+H]^+$  = 665.

Compuesto 32 de Ejemplo: Preparación de *N*-{4-[4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-2-({4-[(*RS*)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)pirimidin-5-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida



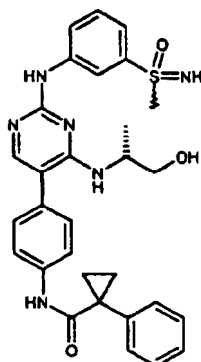
15 El Compuesto 32 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 9 mediante reacción de 110 mg del Compuesto 1 de Ejemplo (0,17 mmoles, 1 eq.) con 0,23 ml de disolución de NaOEt (20% en EtOH; 0,63 mmoles; 3,6 eq.) en 1,4 ml de EtOH, produciendo 49 mg (0,088 mmoles; 50% de rendimiento) del compuesto diana de -90% pureza, que se purificó adicionalmente mediante purificación mediante HPLC preparativa.

20 RMN  $^1$ H (DMSO, 400 MHz): 9,59 (s, 1 H); 9,23 (s, 1 H); 7,95 (d, 2 H); 7,75 (s, 1 H); 7,74 (d, 2 H); 7,63 (d, 2 H); 7,23 - 7,38 (m, 7 H); 5,84 (d, 1 H); 4,78 (t, 1 H); 4,18 - 4,26 (m, 1 H); 3,92 (s, 1 H); 3,42 (t, 2 H); 2,98 (s, 3 H); 1,40 - 1,44 (m, 2 H); 1,09 - 1,13 (m, 5 H).

MS (ESI):  $[M+H]^+$  = 557.



Compuesto 33 de Ejemplo: Preparación de *N*-{4-[4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[(*RS*)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil]amino}pirimidin-5-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida



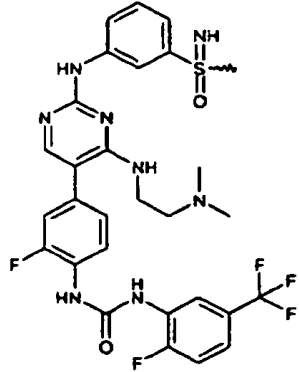
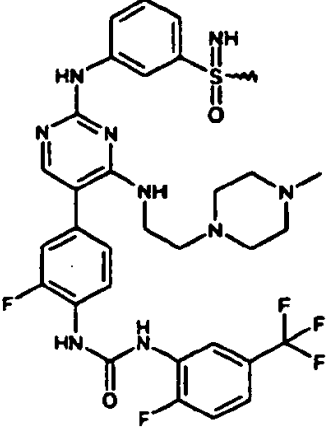
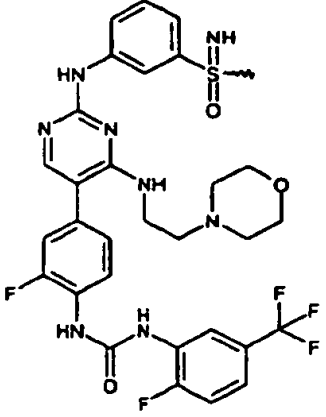
5 El Compuesto 33 de Ejemplo se preparó de forma análoga al GP 9 mediante reacción de 108 mg de Compuesto 9 de Ejemplo (0,17 mmoles, 1 eq.) con 0,19 ml de disolución de NaOEt (20% en EtOH; 0,52 mmoles; 3,0 eq.) en 2,8 ml de EtOH, produciendo 52 mg (0,093 mmoles; 54% de rendimiento) del compuesto diana.

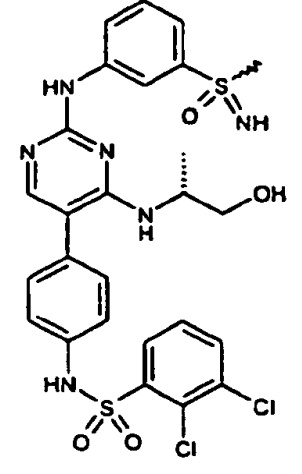
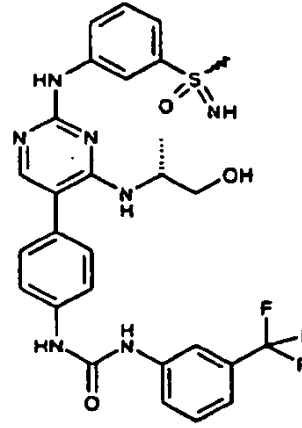
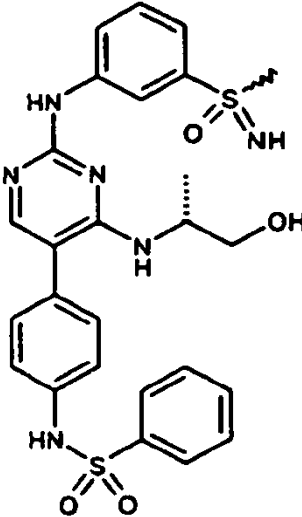
RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz): 9,50 (s br, 1 H); 9,21 (s, 1 H); 8,64-8,72 (m, 1 H); 7,70-7,81 (m, 2 H); 7,62 (d, 2 H); 7,20-7,45 (m, 9 H); 5,78 (mc, 1 H); 4,75-4,88 (m, 1 H); 4,25-4,39 (m, 1 H); 4,10 (s br, 1 H); 3,33-3,48 (m, 2 H); 2,99 (s, 3 H); 1,38-1,46 (m, 2 H); 1,05-1,15 (m, 5 H).

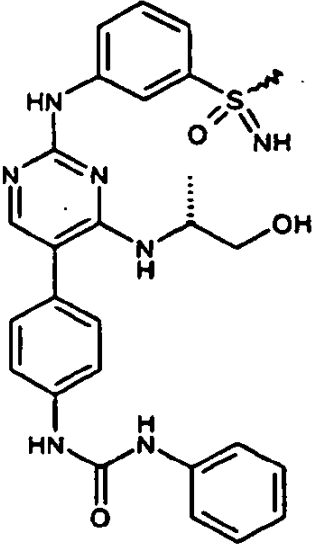
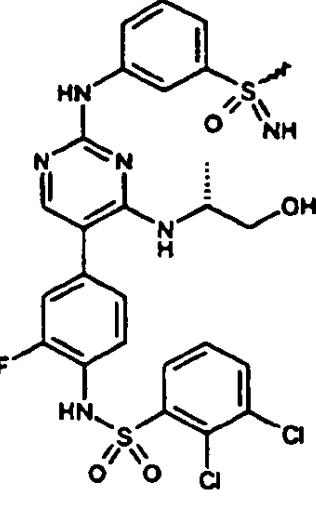
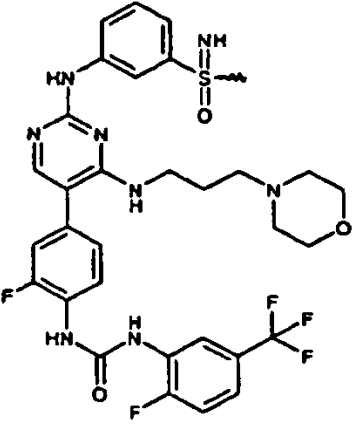
10 MS (ESI): [M+H]<sup>+</sup> = 557.

Los siguientes Compuestos de Ejemplo se prepararon según el procedimiento general GP 9 a partir de la sulfoximina sustituida con *N*-etoxicarbonilo respectiva, mediante alcoholisis mediada por etóxido sódico.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
34		1-{4-[2-[(3-[( <i>RS</i> )- <i>S</i> -metilsulfonimidoil]fenil]amino)-4-[[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino]pirimidin-5-il]-2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,52 (s, 1H); 9,36 (d, 1H); 9,22 (s br, 1H); 8,56-8,66 (m, 2H); 8,22 (t, 1H); 7,82-7,92 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,24-7,53 (m, 5H); 7,18 (d br, 1H); t br, 6,53 (t br, 1H); 4,17 (sbr, 1H); 3,52 (mc, 2H); 2,99 (s, 3H); 2,33-2,72 (m, 6H; cubierto parcialmente por el pico de DMSO), 1,57-1,72 (m, 4H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 675.

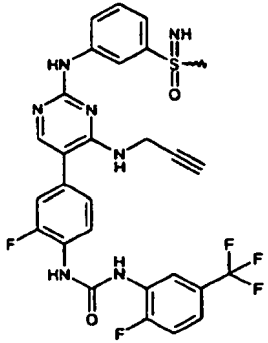
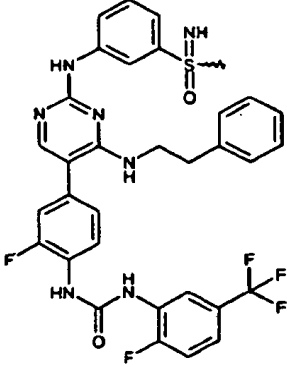
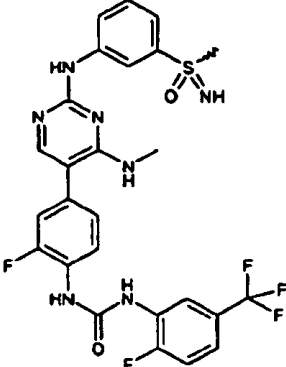
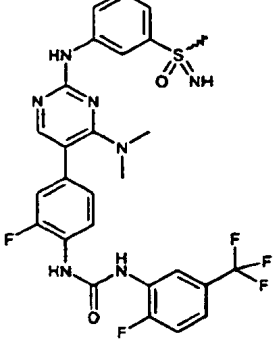
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
35		1-[4-(4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino)pirimidin-5-il)-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,51 (s, 1H); 9,37 (s br, 1H); 9,23 (s br, 1H); 8,63 (dd, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,23 (t, 1H); 7,86-7,92 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,33-7,53 (m, 4H); 7,30 (dd, 1H); 7,18 (d, 1H); 6,44 (t, 1H); 4,11 (s br, 1H); 3,50 (mc, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,33-2,50 (m, 2H; cubierto parcialmente por el pico de DMSO); 2,11 (s, 6H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 649.
36		1-[2-fluoro-4-(4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]aminol-pirimidin-5-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,52 (s, 1H); 9,36 (s br, 1H); 9,24 (s br, 1H); 8,58-8,67 (m, 2H); 8,26 (t, 1H); 7,78-7,90 (m, 2H); 7,28-7,55 (m, 5H); 7,15 (d, 1H); 6,46 (t br, 1H); 4,08 (s, 1H); 3,42-3,57 (m, 2H); 2,99 (s, 3H); 2,05-2,58 (m, 10 H, cubierto parcialmente por el pico de DMSO); 2,11 (s, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 704.
37		1-[2-fluoro-4-(2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino)-4-[[2-morfolin-4-ilet]amino]pirimidin-5-il)fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,53 (s, 1H); 9,36 (s br, 1H); 9,25 (s br, 1H); 8,59-8,64 (m, 2H); 8,24 (t, 1H); 7,72-7,78 (m, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,33-7,52 (m, 5H); 7,18 (d, 1H); 6,50 (t, 1H); 4,10(s, 1H); 3,45-3,58 (s, 6H); 3,00 (s, 3H); 2,45-2,54 (m, 2H); cubierto parcialmente por el pico de DMSO); 2,37 (s br, 4H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 691.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
38		2,3-dicloro- <i>N</i> -[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino]-pirimidin-5-il)-fenil]benceno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,98 (s, 1H); 9,68 (s, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 7,93 (dd, 1H); 7,70-7,79 (m, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,56 (t, 1H); 7,43 (mc, 2H); 7,28 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 6,13 (s br, 1H); 4,32 (mc, 1H); 3,28-3,53 (m, 3 H; solapa con el pico de agua); 3,02 (s, 3H); 1,08 (d, 3H), MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 621 ( <sup>35</sup> Cl).
39		1-[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino]-pirimidin-5-il)fenil]-3[3-(trifluorometil)fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,54 (s, 1H); 9,12 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,74-7,82 (m, 2H); 7,38-7,60 (m, 6H); 7,22-7,34 (m, 3H); 5,92 (mc, 1H); 4,82 (s br, 1H); 4,35 (mc, 1H); 3,35-3,52 (m, 3H); 3,02 (s, 3H); 1,14 (d, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 600.
40		<i>N</i> -[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino]-pirimidin-5-il)fenil]benceno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,47 (s, 1H); 9,55 (s, 1H); 8,67 (d, 1H); 7,71-7,85 (m, 3H); 7,68 (s, 1H); 7,50-7,65 (m, 3H); 7,36-7,47 (m, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,14 (d, 2H); 5,89 (mc, 1H); 4,80 (s br, 1H); 4,33 (mc, 1H); 3,31-3,48 (m, 3H; solapa con el pico de agua); 3,01 (s, 3H); 1,08 (d, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 553.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
41		1-[4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]aminol-pirimidin-5-il]fenil]-3-fenilurea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,95 (s, 1H); 8,92 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,58-8,68 (m, 1H); 7,72-7,81 (m, 2H); 4,49-7,62 (m, 4H); 7,44 (d, 2H); 7,20-7,36 (m, 4H); 6,94 (t, 1H); 6,54 (s br, 1H); 4,37 (mc, 1H); 3,35-3,52 (m, 3H); solapa con el pico de agua); 3,11 (s, 3H); 1,12 (d, 3H), (sulfoximina =NH no detectado) MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 532.
42		2,3-dicloro- <i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-[[ <i>(R)</i> ]-2-hidroxi-1-metiletil]aminol-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino)-pirimidina-5-il]fenil]benceno-sulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,70 (s br, 1H); 9,61 (s, 1H); 8,66 (d br, 1H); 7,93 (mc, 2H); 7,69-7,81 (m, 2H); 7,54 (t, 1H); 7,36-7,47 (m, 2H); 7,20-7,30(m,2H); 7,15(d,1H); 6,13 (t br, 1H); 4,82 (s br, 1H); 4,34 (mc, 1H); 3,26 -3,49 (m, 3H); solapa con el pico de agua); 3,02 (s, 3H); 1,08 (d, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 639 ( <sup>35</sup> Cl).
43		1-[2-Fluoro-4-(2-[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimididoil]fenil]amino)-4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-pirimidin-5-il]fenil]-3[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,50 (s, 1H); 9,37 (s br, 1H); 9,23 (s br, 1H); 8,58-8,67 (m, 2H); 8,23 (t, 1H); 7,86 (mc, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,33-7,53 (m, 4H); 7,29 (dd, 1H); 7,17 (d; 1H); 6,68 (t br, 1H); 4,05 (s, 1H); 3,33-3,52 (m, 6H); 2,97 (s, 3H); 2,12-2,36 (m, 6H); 1,78 (quint., 2H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 705.

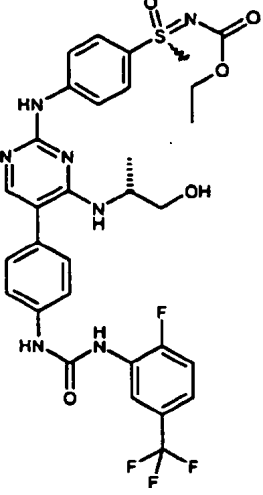
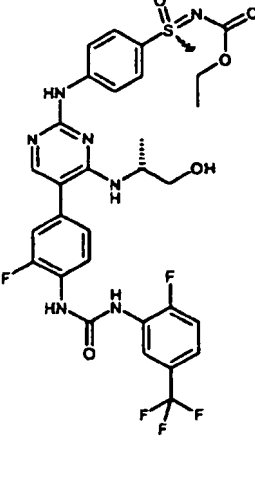
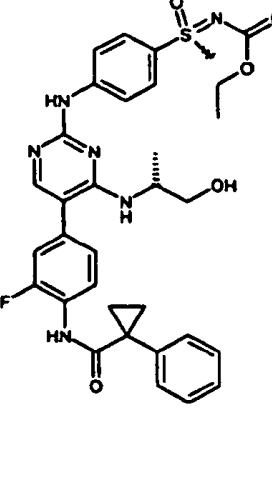
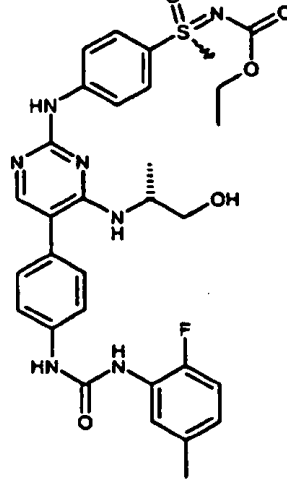
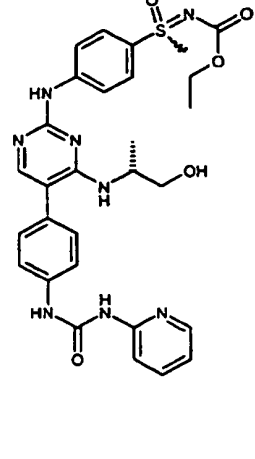
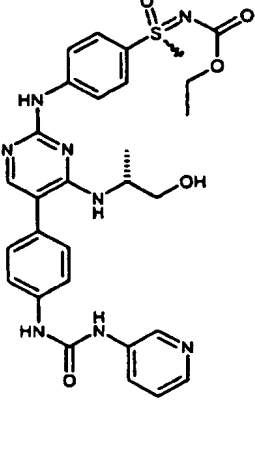
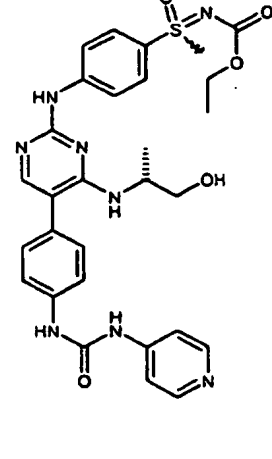
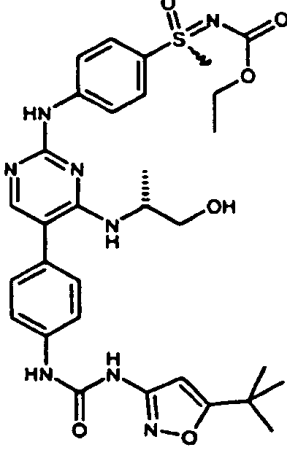
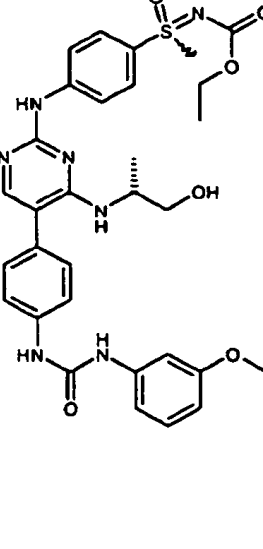
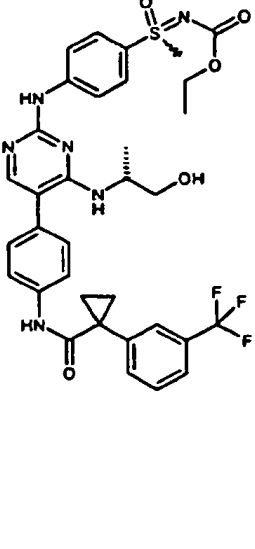
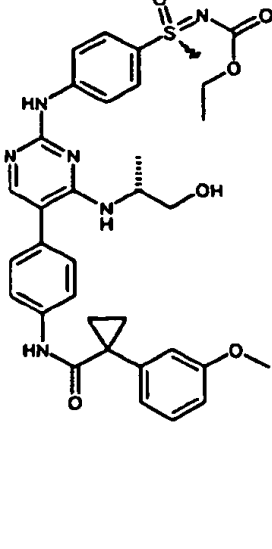
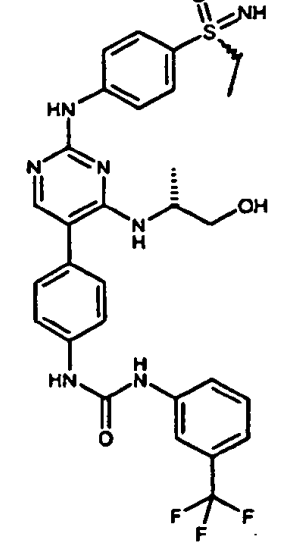
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
44		1-[2-fluoro-4-{2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino}-4-(metiltio)-pirimidin-5-il]fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 10,06 (s, 1H); 9,41 (s br, 1H); 9,27 (s br, 1H); 8,57-8,65 (m, 2H); 8,24 (t, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,78-7,86 (m, 1H); 7,44-7,54 (m, 3H); 7,38 (mc, 2H); 7,24 (d, 1H); 4,12 (s, 1H); 3,01 (s, 3H); 2,56 (s, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 609.
45		1-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino}pirimidin-5-il]fenil]-3[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 10,08 (s, 1H); 9,37 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,18 (t, 1H); 7,77-7,86 (m, 1H); 7,44 -7,56 (m, 4H); 7,33-7,41 (m, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,08 (s, 3H), (sulfoximina =NH no detectado) MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 593.
46		2,3-dicloro- <i>N</i> -[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> )-metilsulfonimidoil]fenil]amino)pirimidin-5-il]fenil]bencenosulfonamida	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 10,65 (s br, 1H); 10,08 (s, 1H); 8,72 (s br, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,92 (d br, 2H); 7,79-7,86 (m, 1H); 7,46-7,54 (m, 3H); 7,18-7,43 (m, 3H); 4,11 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,03 (s, 3H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 596 ( <sup>35</sup> Cl).

Los siguientes Compuestos de Ejemplo se prepararon mediante oxidación *in situ* del grupo tiometilo en el Compuesto 44 de Ejemplo, seguido del desplazamiento nucleofílico mediante el nucleófilo respectivo según GP 8.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
47		1-{2-fluoro-4-[2-({[3-(RS)-(S)-metilsulfonimidoil]fenil]amino)-4-(prop-2-in-1-ilamino)pirimidin-5-il]fenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,66 (s, 1H); 9,41 (s br, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,61-8,71 (m, 2H); 8,28 (t, 1H); 7,99-8,08 (m, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,37-7,58 (m, 4H); 7,30 (dd, 1H); 7,19 (d, 1H); 7,09 (t br, 1H); 4,14-4,25 (m, 2H); 4,07 (s, 1H); 3,08 (s, 3H); 3,01 (t, 1H). MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 616.
48		11-[2-Fluoro-4-(2-{[3-(RS)-(metilsulfonimidoil)fenil]amino)-4-[(2-feniletil)amino]-pirimidin-5-il]fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil] urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 9,53 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,63 (d, 1H); 8,51 (s, 1H); 8,18 (t, 1H); 7,98 (mc, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,44-7,52 (m, 1H); 7,33-7,42 (m, 3H); 7,13-7,30 (m, 6H); 7,04 (d, 1H); 6,56 (t br, 1H); 4,12 (s br, 1H); 3,63 (q, 2H); 2,97 (s, 3H); 2,86 (t, 2H). MS (ESI): MS (ESI) [M+H] <sup>+</sup> = 682.
49		1-{2-fluoro-4-[4-(metilamino)-2-({[3-(RS)-(S)-metilsulfonimidoil]-fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 10,27 (s br, 1H); 9,40 (s, 1H); 9,30 (s, 1H); 8,70 (s, 1H); 8,62 (d, 1H); 8,27 (t, 1H); 7,75-7,84 (m, 2H); 7,53-7,65 (m, 3H); 7,50 (mc, 1H); 7,35-7,43 (m, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,18(d, 1H); 3,22 (s,3H), 2,90 (d, 3H). NH de la sulfoximina no mostrado. MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 592.
50		1-{4-[4-(dimetilamino)-2-({[3-(RS)-(S)-metilsulfonimidoil]fenil]amino)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,82 (s, 1H); 9,37 (s br, 1H); 9,22 (s br, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,62 (dd, 1H); 8,20 (t, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,76-7,84 (m, 1H); 7,43-7,55 (m, 3H); 7,32-7,42 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,11 (d, 1H); 3,16 (s, 3H); 2,83 (s, 6H). NH de la sulfoximina no mostrado. MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 606.

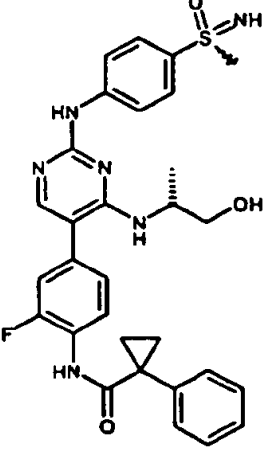
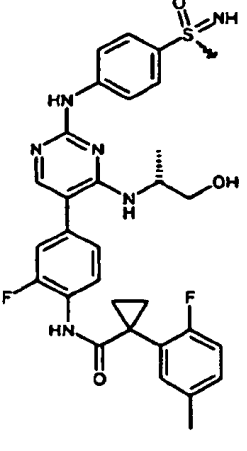
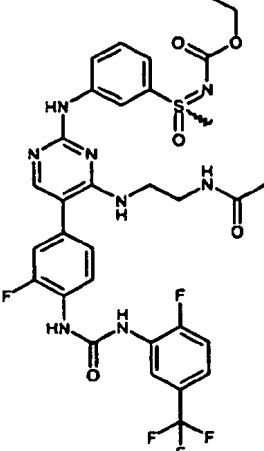
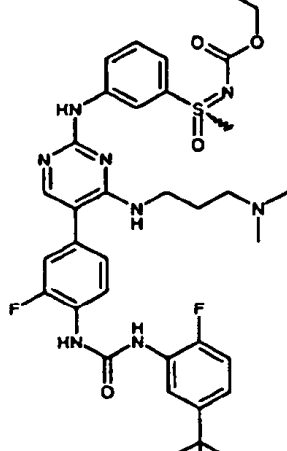
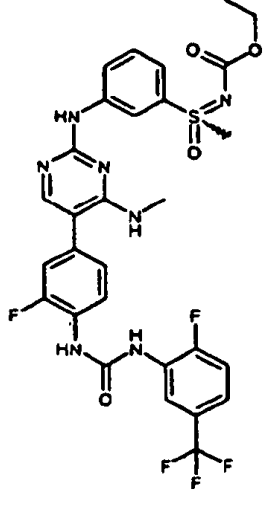
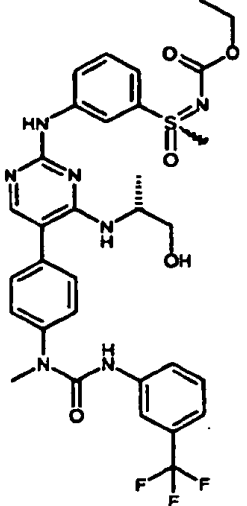
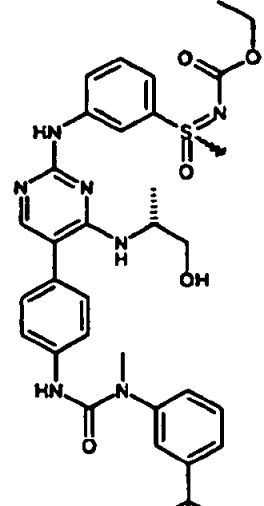
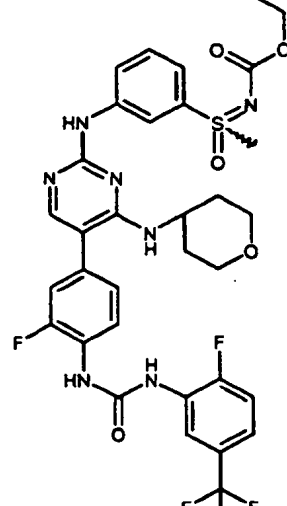
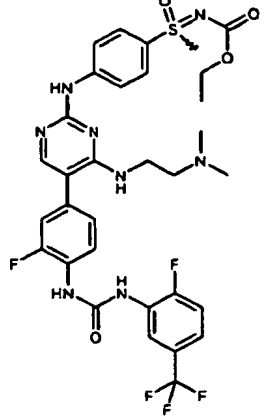
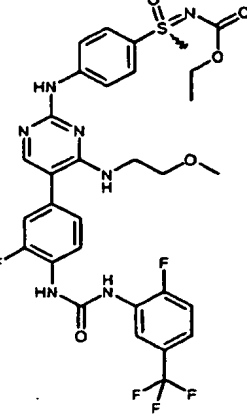
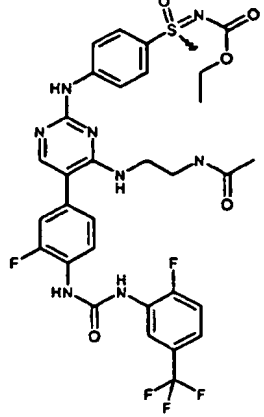
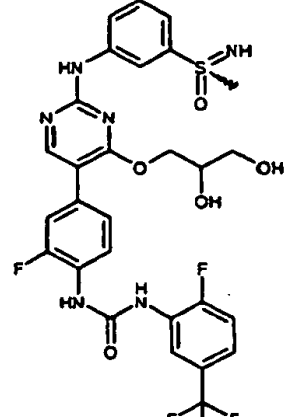
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
51		1-{4-[4-(ethylamino)-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino]-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 400 MHz): 10,07 (s br, 1H); 9,39 (s, 1H), 9,27 (s, 1H); 8,60-8,66 (m, 2H); 8,25 (t, 1H); 7,75-7,83 (m, 2H); 7,43-7,59 (m, 3H); 7,33-7,41 (m, 1H); 7,28 (dd, 1H); 7,16 (d,1H); 3,46 (quint., 2H); 3,14 (s, 3H); 1,11 (t, 3H). NH de la sulfoximina y 4-pirimidinilo no mostrados. MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 606.
52		1-[4-(4-[(Cianometil)-amino]-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	RMN <sup>1</sup> H (DMSO, 300 MHz): 9,82 (s, 1H); 9,41 (s, 1H); 9,28 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,67 (dd, 1H); 8,28 (t, 3H); 8,00 (s, 1H); 7,84-7,92 (m, 1H); 7,28-7,56 (m, 5H); 7,22 (d, 1H); 6,53 (s br, 1H); 4,40 (mc, 2H); 4,12 (s; 1H); 3,06 (s, 3H).
53		1-[2-fluoro-4-(4-[(2-furilmetil)amino]-2-[[3-( <i>RS</i> )-( <i>S</i> -metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea	MS (ESI): [M+H] <sup>+</sup> = 658.

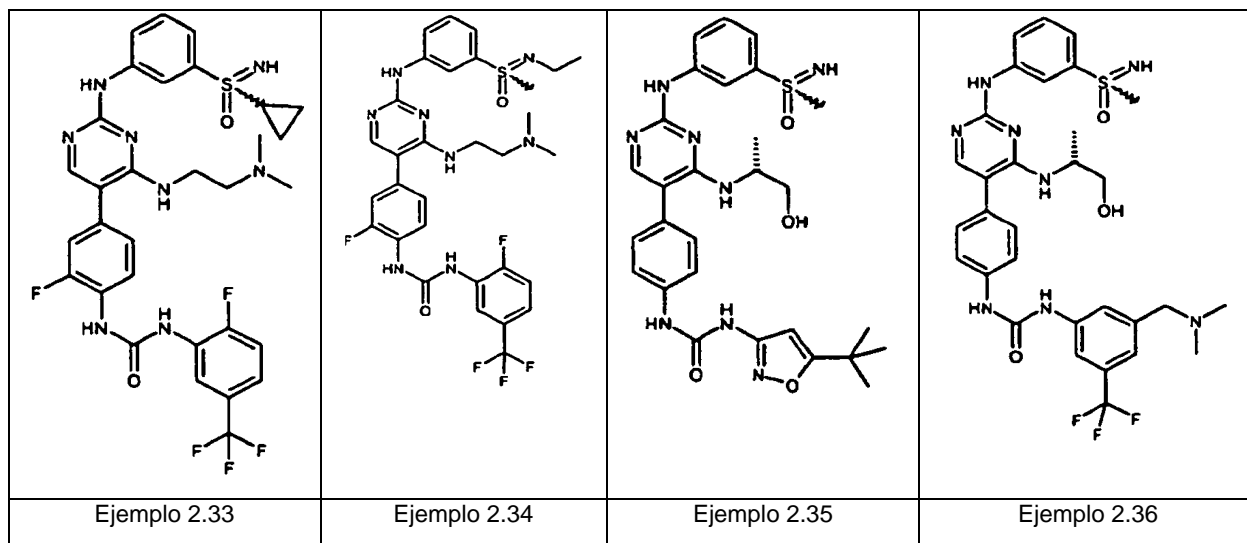
Los siguientes Compuestos de Ejemplo se pueden obtener usando los métodos descritos aquí anteriormente, y/o mediante procedimientos estándar conocidos por la persona experta en la técnica:

			
Ejemplo 2.1	Ejemplo 2.2	Ejemplo 2.3	Ejemplo 2.4
			
Ejemplo 2.5	Ejemplo 2.6	Ejemplo 2.7	Ejemplo 2.8
			
Ejemplo 2.9	Ejemplo 2.10	Ejemplo 2.11	Ejemplo 2.12



<p>Ejemplo 2.13</p>	<p>Ejemplo 2.14</p>	<p>Ejemplo 2.15</p>	<p>Ejemplo 2.16</p>
<p>Ejemplo 2.17</p>	<p>Ejemplo 2.18</p>	<p>Ejemplo 2.19</p>	<p>Ejemplo 2.20</p>

			
Ejemplo 2.21	Ejemplo 2.22	Ejemplo 2.23	Ejemplo 2.24
			
Ejemplo 2.25	Ejemplo 2.26	Ejemplo 2.27	Ejemplo 2.28
			
Ejemplo 2.29	Ejemplo 2.30	Ejemplo 2.31	Ejemplo 2.32



## DATOS BIOLÓGICOS

## Ensayo 1: Ensayo ELISA de Tie2

5 Se midió la actividad celular de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la actividad de cinasa Tie2 empleando un ensayo ELISA para Tie2 como se describe en los siguientes párrafos. Aquí, cultivos de células CHO, que se transfectan de forma estable mediante técnicas conocidas con Tie2 usando deficiencia de DHFR como marcador de selección, son estimulados mediante angiopoyetina-2. La autofosforilación específica de los receptores de Tie2 se cuantifica con un ELISA de sándwich usando anticuerpos anti-Tie2 para la captura, y anticuerpos anti-fosfotirosina acoplados a HRP para la detección.

## Materiales:

- 10 Placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos, estéril, Greiner  
 Placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C, Nunc  
 Placa de 96 pocillos de polipropileno para dilución del compuesto en DMSO  
 CHO con Tie2/DHFR (células transfectadas)  
 PBS-; PBS++, DMSO
- 15 Medio MEM alfa con Glutamax-I sin ribonucleósidos ni desoxirribonucleósidos (Gibco #32561-029) con 10% de FCS tras diálisis y 1% de PenStrep  
 Tampón de lisis: 1 comprimido de inhibidor de proteasas "completo", 1 copa de vanadato (1 ml > 40 mg/ml; disolución de trabajo 2 mM) a 50 ml con Duschl-Puffer pH 7,6
- 20 Anticuerpo anti-Tie2 1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6 disolución madre: 1,275 mg/ml > trabajo: 3 µg/ml  
 PBST: 2 botellas PBS (10x) + 10 ml Tween, llenas con agua VE RotiBlock 1:10 en agua VE  
 Antifosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock (3% de TopBlock en PBST)  
 Disolución B 1:100 disolución A de sustrato de ELISA de quimioluminiscencia BM (POD)  
 Medio de cultivo de células SF9
- 25 Ang2-Fc en medio de cultivo de células SF9

## Experimento celular:

Dispénsense  $5 \times 10^4$  células/pocillo/98 µl en placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Incúbase a 37°C/5% de

CO<sub>2</sub>

Después de 24 horas, añádanse los compuestos según las concentraciones deseadas. Añádanse también a los valores del control y estimulados sin compuestos 2 µl DMSO

Y mézclase durante unos pocos minutos a temperatura ambiente

- 5 Añádanse 100 µl de Ang2-Fc a todos los pocillos, excepto al control, que recibe medio de insecto  
Incúbese 20 minutos a 37°C.

Lávese 3x con PBS++

Añádanse 100 µl de tampón de lisis/pocillo, y agítese un par de minutos a temperatura ambiente

Almacénense los lisados a 20°C antes de utilizarlos para el ELISA.

- 10 Comportamiento del ELISA de sándwich

Revístase la placa FluoroNunc de 96 pocillos MaxiSorp Surface C con mAb anti-Tie2

1:425 en tampón de revestimiento pH 9,6; 100 µl/pocillo toda la noche a 4°C. Lávese 2x con PBST

Bloquéense las placas con 250 µl/pocillo RotiBlock 1:10 en agua VE

Incúbese durante 2 h a temperatura ambiente, o toda la noche a 4°C agitando

- 15 Lávese 2x en PBST

Añádanse los lisados descongelados a los pocillos, e incúbense toda la noche a 4°C con agitación

Lávese 2x con PBST

Añádanse 100 µl/pocillo de anti-fosfotirosina conjugado con HRP 1:10000 en 3% de TopBlock (3% de TopBlock en PBST), e incúbese toda la noche con agitación

- 20 Lávese 6x con PBST

Añádanse 100 µl/pocillo de las disoluciones 1 y 2 de sustrato de ELISA de quimioluminiscencia de BM (POD) (1:100)

Determínese la luminiscencia con el LumiCount.

Ensayo 2: Ensayo de HTRF de cinasa Tie2 sin preactivación de la cinasa

- 25 La actividad inhibitora de Tie2 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando dos ensayos HTRF de Tie2, como se describe en los siguientes párrafos.

Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutatona-Sefarosa. Como alternativa, se puede usar proteína de fusión de GST-Tie2 comercialmente disponible (Upstate Biotechnology, Dundee, Escocia). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania). La detección del producto fosforilado se logra específicamente mediante un complejo de detección trimérico que consiste en el sustrato fosforilado, estreptavidina-XLent (SA-XLent) que se une a biotina, y el anticuerpo anti-fosfotirosina PT66 marcado con criptato de europio, que se une a tirosina fosforilada.

- 35 Se incubó Tie2 (3,5 ng/punto de medida) durante 60 min. a 22°C en presencia de 10 µM de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 µM de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH<sub>2</sub>) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 µM y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 µM) en 5 µl de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante adición de 5 µl de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 µM, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y PT66 con quelato de Eu (0,3 ng/µl; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-

XLent y a PT66-quelato de Eu. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-quelato de Eu a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras 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 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido 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), y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software casero.

#### Ensayo 3: Ensayo HTRF de cinasa Tie2 con preactivación de cinasa

10 Como cinasa, se usó una proteína de fusión recombinante de GST y los dominios intracelulares de Tie2, expresada en células de insecto (Hi-5) y purificada mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa. Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG (término C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, de la compañía Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, Alemania).

15 Para la activación, se incubó Tie2 a una concentración de 12,5 ng/μl durante 20 min. a 22°C en presencia de 250 μM de adenosina-trifosfato (ATP) en tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 1,0 mM de ditiotreititol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidor de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml)].

20 Para la reacción de cinasa subsiguiente, la Tie2 preactivada (0,5 ng/punto de medida) se incubó durante 20 min. a 22°C en presencia de 10 μM de trifosfato de adenosina (ATP) y 1 μM de péptido sustrato (biotina-Ahx-EPKDDAYPLYSDFG-NH<sub>2</sub>) con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (0 μM y concentraciones en el intervalo de 0,001-20 μM) en 5 μl de tampón de ensayo [50 mM de Hepes/NaOH pH 7, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM de MnCl<sub>2</sub>, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, 1,0 mM de ditiotreititol, 0,01% de NP40, mezcla de inhibidores de proteasas ("completo sin EDTA" de Roche, 1 comprimido por 2,5 ml), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La reacción se detuvo mediante adición de 5 μl de un tampón acuoso (25 mM de Hepes/NaOH pH 7,5, 0,28% (p/v) de seroalbúmina bovina) que contiene EDTA (90 mM) y los reactivos de detección de HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo) estreptavidina-XLent (0,2 μM, de Cis Biointernational, Marcoule, Francia) y PT66 con quelato de Eu (0,3 ng/μl; un anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con quelato de europio, de Perkin Elmer).

25 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la unión del péptido fosforilado biotinilado a estreptavidina-XLent y a PT66-quelato de Eu. Subsiguientemente, la cantidad del péptido sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde PT66-quelato de Eu a estreptavidina-XLent. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras 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 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de péptido 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), y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software casero.

#### Ensayo 4: Ensayo HTRF de CDK2

La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo HTRF de CDK2/CycE como se describe en los siguientes párrafos.

40 Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana, y de GST y CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas mediante cromatografía de afinidad de glutationa-Sefarosa, se adquirieron de ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (término C en forma amídica), que se puede adquirir por ejemplo de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania).

45 CDK2/CycE se incubó durante 60 min. a 22°C en presencia de diferentes concentraciones de compuestos de ensayo en 5 μl de tampón de ensayo [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,0 mM de ditiotreititol, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 10 μM de trifosfato de adenosina (ATP), 0,75 μM de sustrato, 0,01% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma), 1% (v/v) de dimetilsulfóxido]. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima, y se vio que era apropiado realizar un ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 ng/ml. La reacción se detuvo por adición de 5 μl de una disolución de reactivos de detección de HTRF (0,2 μM de estreptavidina-XLent y 3,4 nM de anticuerpo Phospho-(Ser) CDKs Substrate Antibody [producto #2324B, Cell Signalling Technology, Danvers, MA, USA] y 4 nM de Prot-A-EuK [proteína A marcada con criptato de europio de Cis biointernational, Francia, producto nº 61PRAKLB]) en una disolución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 800 mM de KF, 0.2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

5 Se encontró que los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de Tie2 cinasa. Los compuestos preferidos de la presente invención inhiben la actividad de Tie2 cinasa, con valores de  $IC_{50}$  por debajo de  $1 \mu M$ . Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la presente invención poseen un perfil de selectividad, lo que es altamente ventajoso para inhibidores de Tie2, puesto que inhiben la actividad de la cinasa Tie2 de forma más potente que la de la cinasa de ciclo celular CDK2.

En la siguiente Tabla se dan datos representativos seleccionados. Se entiende que la presente invención no está limitada a los compuestos especificados en la Tabla. Los valores de  $IC_{50}$  se convirtieron en valores de  $pIC_{50}$ , es decir,  $-\log IC_{50}$  en concentración molar.

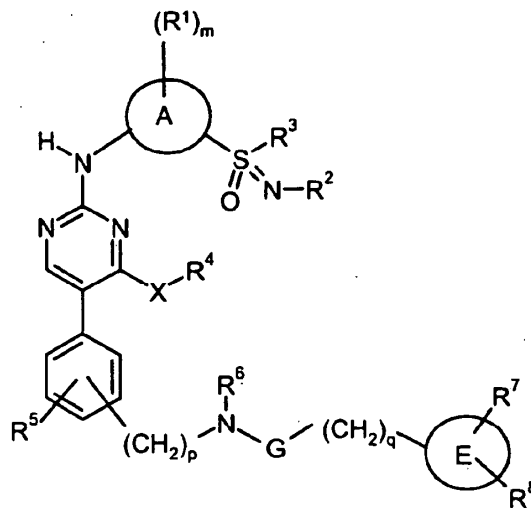
TABLA

Ejemplo nº	Actividad de Tie2 (ensayo 2)	Actividad de Tie2 (ensayo 3)	Actividad de CDK2 (ensayo 4)
1	+		--
2	+	+	--
6	+		--
7	++	++	--
8	++		--
9	+	+	--
10	+		--
13	+	+	--
14	+		--
17	++		--
24	+		--
28	++	+	--
29	++		--
31	++	++	--
33	++	+	--
39	++		--
42	+	++	--
43	++	++	--
44	++		--
45	++	++	--
46	+	+	--
48	+		--
49	++	++	--

-- representa  $pIC_{50} < 5,0$   
- representa  $pIC_{50} 5,0-6,0$   
+ representa  $pIC_{50} 6,0-7,0$   
++ representa  $pIC_{50} > 7,0$

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula general I:



(I),

en la que

5 A y E son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;

G se selecciona del grupo que consiste en  $-C(O)NR^9$ ,  $-S(O)_2$ , y  $-C(O)-Y$ ;

X se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$ , y  $-NR^{10}$ ;

Y se selecciona del grupo que consiste en  $-alquileo$  de  $C_1-C_6$  y  $-cicloalquileo$  de  $C_3-C_8$ ;

10  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-(CH_2)_nOR^{11}$ ,  $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ ,  $-(CH_2)_nC(O)R^{13}$ ,  $-(CH_2)_nNHC(O)R^{13}$ ,  $-(CH_2)_nNHC(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-(CH_2)_nNHS(O)_2R^{14}$ , y  $-(CH_2)_nC(O)NR^{11}R^{12}$

15  $R^2$  representa hidrógeno,  $-C(O)R^{13a}$ ,  $-S(O)R^{14a}$ , o  $-S(O)_2(CH_2)_r-Si(R^{15}R^{16}R^{17})$ , o se selecciona de un grupo que consiste en  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-alqueno$  de  $C_2-C_6$ ,  $-alquino$  de  $C_2-C_6$ ,  $-cicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-heterocicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_s$ -arilo y  $-(CH_2)_s$ -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-OR^{11a}$ ,  $-NR^{11a}R^{12a}$ ,  $-haloalquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{13a}$ , o  $-S(O)_2R^{14a}$ ;

20  $R^3$  se selecciona de un grupo que consiste en  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-alqueno$  de  $C_2-C_6$ ,  $-alquino$  de  $C_2-C_6$ ,  $-cicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_t$ -arilo y  $-(CH_2)_t$ -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-OR^{11b}$ ,  $-NR^{11b}R^{12b}$ ,  $-haloalquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{13b}$ , o  $-S(O)_2R^{14b}$ ;

25  $R^4$  se selecciona de un grupo que consiste en  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-alqueno$  de  $C_2-C_6$ ,  $-alquino$  de  $C_2-C_6$ ,  $-cicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-heterocicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_u$ -arilo y  $-(CH_2)_u$ -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-cicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-heterocicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-OR^{11c}$ ,  $-NR^{11c}R^{12c}$ ,  $-haloalquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{13c}$ , o  $-S(O)_2R^{14c}$ ;

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-OR^{11d}$ ,  $-NR^{11d}R^{12d}$ ,  $-haloalquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-alquil$   $C_1-C_6$ -tio y  $-alquil$   $C_1-C_6$ -carbonilo,

$R^6$  es hidrógeno o  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ;

30  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano,  $-(CH_2)_vOR^{11e}$ ,  $-(CH_2)_vNR^{11e}R^{12e}$ ,  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-cicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-heterocicloalquilo$  de  $C_3-C_{10}$ ,  $-haloalquilo$  de  $C_1-C_6$ ,  $-alquil$   $C_1-C_6$ -tio,  $-(CH_2)_vC(O)R^{13e}$ ,  $-(CH_2)_vC(O)NR^{11e}R^{12e}$  y

$-(\text{CH}_2)_v\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ ;

$\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

5  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$ ,  $\text{R}^{11d}$ ,  $\text{R}^{11e}$ ,  $\text{R}^{11f}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{12a}$ ,  $\text{R}^{12b}$ ,  $\text{R}^{12c}$ ,  $\text{R}^{12d}$ ,  $\text{R}^{12e}$ ,  $\text{R}^{12f}$  independientemente entre sí representan hidrógeno,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13f}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alqueno de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , -alquino de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , -cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , -heterocicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_x$ -arilo y  $-(\text{CH}_2)_x$ -heteroarilo, en los que dichos restos de  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{11a}$ ,  $\text{R}^{11b}$ ,  $\text{R}^{11c}$ ,  $\text{R}^{11d}$ ,  $\text{R}^{11e}$ ,  $\text{R}^{11f}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{12a}$ ,  $\text{R}^{12b}$ ,  $\text{R}^{12c}$ ,  $\text{R}^{12d}$ ,  $\text{R}^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ,  $-\text{OR}^{11f}$ ,  $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -tio,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , y en los que dichos restos de  $\text{R}^{11f}$ ,  $\text{R}^{12f}$  están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -tio,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18a}$ , o están sustituidos una vez con  $-\text{OR}^{11f}$  o  $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ , o

15  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{11a}$  y  $\text{R}^{12a}$ ,  $\text{R}^{11b}$  y  $\text{R}^{12b}$ ,  $\text{R}^{11c}$  y  $\text{R}^{12c}$ ,  $\text{R}^{11d}$  y  $\text{R}^{12d}$ ,  $\text{R}^{11e}$  y  $\text{R}^{12e}$  y  $\text{R}^{11f}$  y  $\text{R}^{12f}$  independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NR}^{11a}\text{R}^{12a}$ ,  $-\text{NR}^{11b}\text{R}^{12b}$ ,  $-\text{NR}^{11c}\text{R}^{12c}$ ,  $-\text{NR}^{11d}\text{R}^{12d}$ ,  $-\text{NR}^{11e}\text{R}^{12e}$ , y  $-\text{NR}^{11f}\text{R}^{12f}$ , forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en  $-\text{NR}^{11b}$ ,  $-\text{O}$ -,  $-\text{S}$ -,  $-\text{C}(\text{O})$ -,  $-\text{S}(\text{O})$ - y  $-\text{S}(\text{O})_2$ -, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

20  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{13a}$ ,  $\text{R}^{13b}$ ,  $\text{R}^{13c}$ ,  $\text{R}^{13e}$  y  $\text{R}^{13f}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o  $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ , o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  y -heterocicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o -haloalcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

30  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{14a}$ ,  $\text{R}^{14b}$ ,  $\text{R}^{14c}$  y  $\text{R}^{14f}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno o  $-\text{NR}^{19a}\text{R}^{20a}$ , o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  y -heterocicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o -haloalcoxi de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$  representan independientemente entre sí -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o fenilo;

35  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{18a}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alqueno de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , -alquino de  $\text{C}_2\text{-C}_6$ , -cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , -heterocicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,  $-(\text{CH}_2)_y$ -arilo y  $-(\text{CH}_2)_y$ -heteroarilo, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o -haloalquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; o

40  $\text{R}^{18}$  y  $\text{R}^{18a}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, mediante un miembro del grupo que consiste en  $-\text{NR}^{11g}$ ,  $-\text{O}$ -,  $-\text{S}$ -,  $-\text{C}(\text{O})$ -,  $-\text{S}(\text{O})$ - y  $-\text{S}(\text{O})_2$ -, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

$\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{19a}$ ,  $\text{R}^{20}$ , y  $\text{R}^{20a}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o  $-(\text{CH}_2)_z$ -fenilo;

m y r representan, independientemente entre sí, un número entero de 1 ó 2;

n, p, q, r, s, t, u, v, x, y, e z representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4,

en el que, cuando m representa un número entero de 2, dichos sustituyentes  $\text{R}^1$  son independientes entre sí;

45 o una sal o un N-óxido de los mismos.

2. El compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1, en el que:

A y E son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;

G se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ -,  $-\text{S}(\text{O})_2$ - y  $-\text{C}(\text{O})\text{-Y}$ -;



X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR<sup>10</sup>-;

Y se selecciona del grupo que consiste en -alquileo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquileo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>11</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)R<sup>13</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>14</sup>;

5 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, -C(O)R<sup>13a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup> o -S(O)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Si(R<sup>15</sup>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>), o se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11a</sup>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>13a</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14a</sup>;

10 R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11b</sup>, -NR<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>13b</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14b</sup>;

15 R<sup>4</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -OR<sup>11c</sup>, NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>13c</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14c</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11d</sup> y -NR<sup>11d</sup>R<sup>12d</sup>;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>11e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)R<sup>13e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>11</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12d</sup>, R<sup>12e</sup>, R<sup>12f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -C(O)R<sup>13f</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14f</sup>, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-heteroarilo, en los que dichos restos de R<sup>11</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12d</sup>, R<sup>12e</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11f</sup>, -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, -C(O)OR<sup>18</sup>, -C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>; y en los que dichos restos de R<sup>11f</sup>, R<sup>12f</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, -C(O)OR<sup>18</sup>, -C(O)NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>R<sup>18a</sup>, o sustituidos una vez con -OR<sup>11f</sup> o -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>; o

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, R<sup>11a</sup> y R<sup>12a</sup>, R<sup>11b</sup> y R<sup>12b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>12c</sup>, R<sup>11d</sup> y R<sup>12d</sup>, R<sup>11e</sup> y R<sup>12e</sup>, y R<sup>11f</sup> y R<sup>12f</sup> independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>, -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>, -NR<sup>11d</sup>R<sup>12d</sup>, -NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup> y -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en -NR<sup>11g</sup>-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

40 R<sup>13</sup>, R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13e</sup> y R<sup>13f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

45 R<sup>14</sup>, R<sup>14a</sup>, R<sup>14b</sup>, R<sup>14c</sup>, y R<sup>14f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -NR<sup>19a</sup>R<sup>20a</sup>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, o heteroarilo, en los que arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan, independientemente entre sí, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo;

R<sup>18</sup> y R<sup>18a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo

de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-heteroarilo, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o

5 R<sup>18</sup> y R<sup>18a</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en NR<sup>11g</sup>-, -O-, -S-, -C(O)-, -S(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-, y contiene opcionalmente uno o más dobles enlaces;

R<sup>19</sup>, R<sup>19a</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-fenilo;

m representa un número entero de 1 ó 2;

10 r representa un número entero de 2;

s y t representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1 ó 2;

n representa un número entero de 0 ó 1;

p, q, u, v, x, y y z representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4,

en el que, cuando m representa un número entero de 2, dichos sustituyentes R<sup>1</sup> son independientes entre sí.

15 3. El compuesto de la fórmula general I según la reivindicación 1 ó 2, en el que:

A es fenileno;

E se selecciona del grupo que consiste en fenileno y un heteroarileno de cinco o seis miembros;

G se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR<sup>9</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, y -C(O)-Y-;

X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR<sup>10</sup>-;

20 Y se selecciona del grupo que consiste en -alqueno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalqueno de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, -C(O)R<sup>13a</sup> se selecciona del grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11a</sup>-, -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>-, o -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11b</sup>-, -NR<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>-, o -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 R<sup>4</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-arilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -OR<sup>11c</sup>-, -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>-, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -C(O)R<sup>13c</sup> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14c</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo, fluoro, y cloro;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo;

35 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> son iguales o diferentes, y se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>11e</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>-, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>C(O)R<sup>13e</sup>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>C(O)NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>-;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o metilo;

R<sup>10</sup> es hidrógeno;

40 R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12e</sup>, R<sup>12f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -C(O)R<sup>13f</sup>-, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>14f</sup>-, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-arilo, en los que dichos restos de R<sup>11</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11b</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12d</sup>, R<sup>12e</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OR<sup>11f</sup>-, -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>-, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y en los que dichos restos de R<sup>11f</sup>, R<sup>12f</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro,

45 sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro,

ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o están sustituidos una vez con -OR<sup>11f</sup> o -NR<sup>11f</sup>R<sup>12</sup>, o

5 R<sup>11a</sup> y R<sup>12a</sup>, R<sup>11b</sup> y R<sup>12b</sup>, R<sup>11c</sup> y R<sup>12c</sup>, R<sup>11e</sup> y R<sup>12e</sup>, y R<sup>11f</sup> y R<sup>12f</sup> independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR<sup>11a</sup>R<sup>12a</sup>, -NR<sup>11b</sup>R<sup>12b</sup>, -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>, -NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>, y -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>, forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en -NR<sup>11g</sup>, o -O-;

10 R<sup>13a</sup>, R<sup>13c</sup>, R<sup>13e</sup> y R<sup>13f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, o se seleccionan independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o arilo, en los que arilo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 R<sup>14c</sup> y R<sup>14f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -NR<sup>19a</sup>R<sup>20a</sup>, o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> y -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o arilo, en los que arilo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o -haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>19</sup> R<sup>19a</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo;

20 s, t y x representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1 ó 2;

p, q, u, y v representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4;

z representa un número entero de 0 ó 1.

4. El compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

A y E son fenileno;

25 G se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR<sup>9</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>-, y -C(O)-Y-;

X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR<sup>10</sup>-;

Y se selecciona del grupo que consiste en -alquilenilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -cicloalquilenilo de -C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o -C(O)R<sup>13a</sup>;

30 R<sup>3</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, y fenilo;

R<sup>4</sup> se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-arilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -OR<sup>11c</sup> o -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>;

R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;

35 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

40 R<sup>8</sup> es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>11e</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)R<sup>13e</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>C(O)NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>11e</sup>R<sup>12e</sup>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son hidrógeno;

45 R<sup>11c</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11f</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12e</sup> y R<sup>12f</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno o -C(O)R<sup>13f</sup>, o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en los que dichos restos de R<sup>11</sup>, R<sup>11a</sup>, R<sup>11c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup>, R<sup>11g</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>12a</sup>, R<sup>12b</sup>, R<sup>12c</sup>, R<sup>12d</sup>, R<sup>12e</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, -OR<sup>11f</sup>, o -NR<sup>11f</sup>R<sup>12f</sup>; y en los que dichos restos de R<sup>11f</sup>, R<sup>12f</sup> están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o están sustituidos una vez

con  $-OR^{11f}$  o  $-NR^{11f}R^{12f}$ ; o

$R^{11c}$  y  $R^{12c}$ ,  $R^{11e}$  y  $R^{12e}$ , y  $R^{11f}$  y  $R^{12f}$ , independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos  $-NR^{11c}R^{12c}$ ,  $-NR^{11e}R^{12e}$  y  $-NR^{11f}R^{12f}$ , forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en  $-NR^{11g}$  o  $-O-$ ;

5  $R^{13a}$ ,  $R^{13e}$  y  $R^{13f}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o  $-NR^{19}R^{20}$ , o se seleccionan independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de  $C_1-C_6$ , o -alcoxi de  $C_1-C_6$ , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno o fenilo;

$R^{19}$  y  $R^{20}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de  $C_1-C_6$  o  $-(CH_2)_2$ -fenilo;

10 p, q y z representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 ó 1;

u y v representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4.

5. El compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

A y E son fenileno;

G se selecciona del grupo que consiste en  $-C(O)NR^9$ -,  $-S(O)_2$ - y  $-C(O)-Y$ -;

15 X se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$  y  $-NR^{10}$ -;

Y se selecciona del grupo que consiste en -alquilenilo de  $C_1-C_1$  y -cicloalquilenilo de  $-C_3$ ;

$R^1$  es hidrógeno;

$R^2$  representa hidrógeno o  $-C(O)R^{13a}$ ;

$R^3$  se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$  y fenilo;

20  $R^4$  se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo de  $C_1-C_6$ , -alquilenilo de  $C_2-C_6$ , -alquiniilo de  $C_2-C_6$ , -cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , -heterocicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ ,  $-(CH_2)_u$ -arilo y  $-(CH_2)_u$ -heteroarilo, en el que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, nitro, ciano, -alquilo de  $C_1-C_6$ , -cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , -heterocicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ ,  $-OR^{11c}$ ,  $NR^{11c}R^{12c}$ , -haloalquilo de  $C_1-C_6$ ,  $-C(O)R^{13}$  o  $-S(O)_2R^{14c}$ ;

$R^5$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fluoro y cloro;

25  $R^6$  es hidrógeno;

$R^7$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_1-C_6$  o haloalquilo de  $C_1-C_6$ ;

$R^8$  es un sustituyente seleccionado del grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxi de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$  y haloalcoxi de  $C_1-C_6$ ;

$R^9$  y  $R^{10}$  son hidrógeno;

30  $R^{11a}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11f}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{12c}$ ,  $R^{12e}$ ,  $R^{12f}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno o  $-C(O)R^{13f}$ , o se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo de  $C_1-C_6$  y -cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , en los que dichos restos de  $R^{11}$ ,  $R^{11a}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$ ,  $R^{11g}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{12a}$ ,  $R^{12b}$ ,  $R^{12c}$ ,  $R^{12d}$ ,  $R^{12e}$ , están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno,  $-OR^{11f}$ , o  $-NR^{11f}R^{12f}$ ; y en los que dichos restos de  $R^{11f}$ ,  $R^{12f}$  están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno, o sustituidos una vez con

35  $OR^{11f}$  o  $-NR^{11f}R^{12f}$ ; o

$R^{11c}$  y  $R^{12c}$ ,  $R^{11e}$  y  $R^{12e}$ , y  $R^{11f}$  y  $R^{12f}$  independientemente entre sí, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en los grupos  $-NR^{11c}R^{12c}$ ,  $NR^{11e}R^{12e}$ , y  $-NR^{11f}R^{12f}$ , forman un anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en  $-NR^{11g}$  y  $-O-$ ;

40  $R^{13a}$ ,  $R^{13e}$  y  $R^{13f}$  representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo o  $-NR^{19}R^{20}$ , o se seleccionan, independientemente entre sí, de un grupo que consiste en -alquilo de  $C_1-C_6$  y -alcoxi de  $C_1-C_6$ , en los que dichos restos están no sustituidos o sustituidos una o más veces, independientemente entre sí, con halógeno o fenilo;

$R^{14c}$  representa hidrógeno,  $-NR^{19a}R^{20a}$  o -alquilo de  $C_1-C_6$ , en el que -alquilo de  $C_1-C_6$  está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno o fenilo;

R<sup>19</sup>, R<sup>19a</sup>, R<sup>20</sup> y R<sup>20a</sup> representan, independientemente entre sí, hidrógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo;

p, q y z representan, independientemente entre sí, un número entero de 0 ó 1;

u y v representan, independientemente entre sí, un número entero de 0, 1, 2, 3 ó 4.

6. El compuesto de la fórmula general I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

5 A y E son fenileno;

G se selecciona del grupo que consiste en -C(O)NR<sup>9</sup>-, -S(O)<sub>2</sub>- y -C(O)-Y-;

X es -S- o -NR<sup>10</sup>-;

Y es cicloalquileo de C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>2</sup> representa hidrógeno o -C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> es metilo;

R<sup>4</sup> es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el cual está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente entre sí, con -heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, -OR<sup>11c</sup> o -NR<sup>11c</sup>R<sup>12c</sup>;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o fluoro;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno;

R<sup>7</sup> es hidrógeno o halógeno;

R<sup>8</sup> es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son hidrógeno;

20 R<sup>11c</sup> y R<sup>12c</sup> son, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en los que la cadena principal de carbono de este anillo heterocicloalquilo está opcionalmente interrumpida una o más veces, de la misma manera o de forma diferente, por un miembro del grupo que consiste en -NCH<sub>3</sub>-, o -O-;

p, q son 0.

25 7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado del grupo que consiste en:

*N*-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-5-il]fenil}-1-fenilciclopropanocarboxamida;

2,3-Dicloro-*N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-5-il]-fenil}bencenosulfonamida;

30 *N*-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-5-il]-fenil}bencenosulfonamida;

2,3-Dicloro-*N*-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-5-il]-fenil}bencenosulfonamida;

35 2,3-Dicloro-*N*-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}bencenosulfonamida;

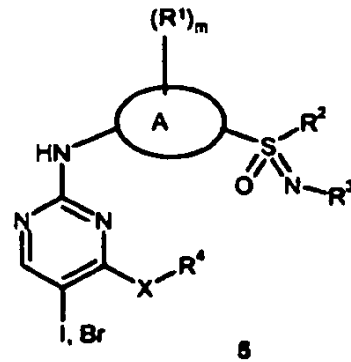
1-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-5-il]-fenil}-3-[fenil]urea;

1-{4-[2-({4-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-5-il]-fenil}-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea;

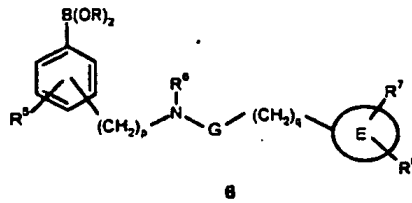
40 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-[(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;

- N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-pirimidin-5-il]fenil)-1-fenilciclopropan-carboxamida;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-pirimidin-5-il]-fenil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 5 *N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-pirimidin-5-il]-fenil}bencenosulfonamida;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}-pirimidin-5-il]-fenil)-3-[fenil]urea;
- 10 2,3-Dicloro-*N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-bencenosulfonamida;
- 1-{4-[4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-({3-[(*RS*)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-pirimidin-5-il]fenil)-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea;
- N*-{4-[4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-({3-[(*RS*)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-pirimidin-5-il]fenil)-1-[3-(trifluorometil)-fenil]ciclopropanocarboxamida;
- 15 2,3-dicloro-*N*-{4-[4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-({3-[(*RS*)-*N*-(isopropilcarbamoil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)-amino)-pirimidin-5-il]fenil}bencenosulfonamida;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilbulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metilsulfanil)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 20 2,3-Dicloro-*N*-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metoxi)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil}-bencenosulfonamida;
- N*-{4-[4-{{(*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-({3-[(*RS*)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- N*-[4-(4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-(S-metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil]bencenosulfonamida;
- 25 1-[4-(4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-(S-metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil]-3-fenilurea;
- 1-[4-(4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-(S-metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 2,3-dicloro-*N*-[2-fluoro-4-(4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-(S-metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]fenil]bencenosulfonamida;
- 30 2,3-dicloro-*N*-[4-(4-{{(*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-(S-metilsulfonimidoil)fenil]amino)-pirimidin-5-il]-fenil]bencenosulfonamida;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-{4-[4-[[2-*N,N*-(Dimetilamino)etil]amino)-2-({3-[(*RS*)-*N*-(etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 35 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{2-(*N*-metil-piperazin-4-il)etil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{2-(morfolin-4-il)etil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 40 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-{{3-(morfolin-4-il)propil]amino}pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-{4-[2-({3-[(*RS*)-*N*-(Etoxicarbonil)-*S*-metilsulfonimidoil]fenil)amino)-4-(metoxi)-pirimidin-5-il]-2-fluorofenil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- N*-{4-[4-{{(*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-{{4-(*RS*)-S-metilsulfonimidoil]fenil)amino}pirimidin-5-il]fenil)-1-fenilciclopropanocarboxamida;
- 45

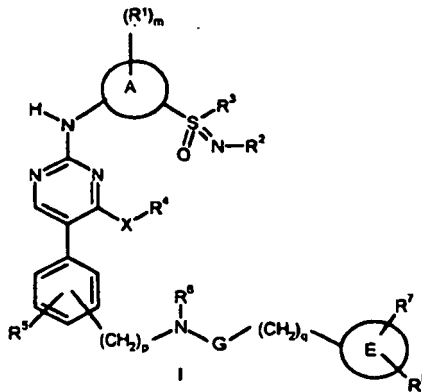
- N*-{4-[4-{{(R)-2-Hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-1-fenilciclopropanocarboxamida;
- 1-{4-[2-{{3-{{(RS)-S-Metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-{{2-(pirrolidin-1-il)etil}amino)pirimidin-5-il}-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 5 1-[4-(4-{{2-(Dimetilamino)etil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-[2-Fluoro-4-(4-{{2-(4-metilpiperazin-1-il)etil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 10 1-[2-Fluoro-4-(2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-{{2-(morfolin-4-ilet)amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 2,3-Dicloro-*N*-[4-(4-{{(R)-2-hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]bencenosulfonamida;
- 1-[4-(4-{{(R)-2-Hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 15 *N*-[4-(4-{{(R)-2-Hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]bencenosulfonamida;
- 1-[4-(4-{{(R)-2-Hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-fenilurea;
- 2,3-Dicloro-*N*-[2-fluoro-4-(4-{{(R)-2-hidroxi-1-metiletil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]bencenosulfonamida;
- 20 1-[2-Fluoro-4-(2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-{{3-(morfolin-4-ilpropil)amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-{2-Fluoro-4-[2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-(metilthio)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 25 1-[2-Fluoro-4-(4-metoxi-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 2,3-Dicloro-*N*-[2-fluoro-4-(4-metoxi-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]bencenosulfonamida;
- 1-{2-Fluoro-4-[2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-(prop-2-in-1-ilamino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 30 1-[2-Fluoro-4-(2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)-4-{{2-(fenilet)amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-{2-Fluoro-4-[4-(metilamino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 35 1-{4-[4-(Dimetilamino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-{4-[4-(Etilamino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il]-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea;
- 1-[4-(4-{{Cianometil}amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}-2-fluorofenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea; y
- 40 1-[2-Fluoro-4-(4-{{2-(furlmetil)amino)-2-{{3-{{(RS)-S-metilsulfonimidoil}fenil}amino)pirimidin-5-il}fenil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]urea.
8. Un método para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en dicho método se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula 5:



con un intermedio de fórmula 6:

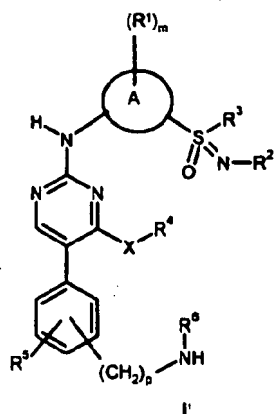


para proporcionar un compuesto de fórmula general I:

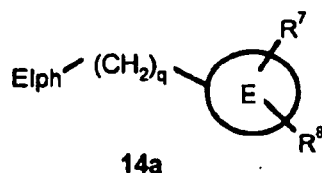


- 5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A, G, E, X, m, p y q, como se usan en los compuestos 5, 6 e I, son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Un método para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en dicho método se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula I':

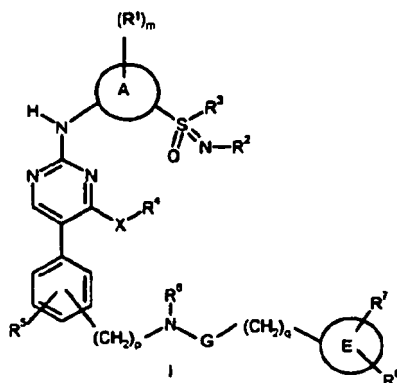




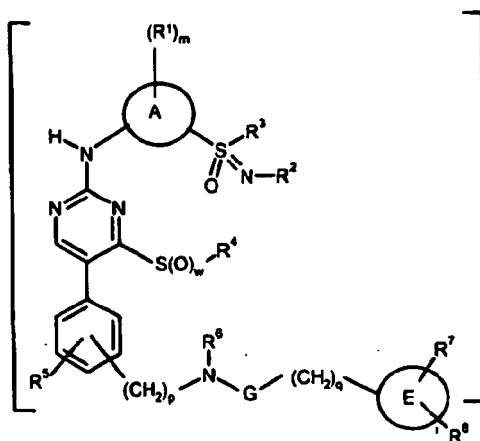
con un intermedio de fórmula 14a:



para proporcionar un compuesto de fórmula general I:



- 5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A, G, E, X, m, p y q, como se usan en los compuestos I', 14a, y I, son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y en el compuesto 14, la definición de Elph es un grupo electrófilo adecuado para actuar como un precursor de G, tal como HOC(O)-Y-, CIS(O)<sub>2</sub>-, o OCN-, en el que Y tiene el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
10. Un método para preparar un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que en dicho método se deja reaccionar un compuesto intermedio de fórmula Ib, en la que w es un número entero seleccionado de 1 y 2, y en la que R<sup>4</sup> se selecciona para formar, junto con el -S(O)<sub>w</sub>- al que está unido, un grupo saliente, por ejemplo R<sup>4</sup> representa -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-arilo:



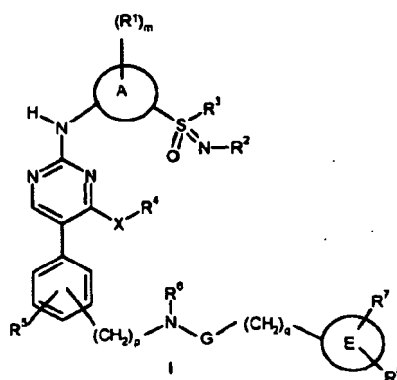
Ib; w = 1, 2

con un intermedio de fórmula 7a:



en la que R<sup>4</sup> es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

5 para proporcionar un compuesto de fórmula general I:



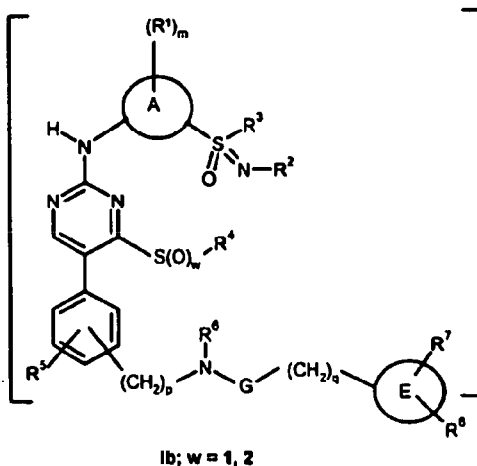
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, A, G, E, X, m, p y q, como se usan en los compuestos Ib, 7a y I, son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y en la que R<sup>4</sup>, como se usa en los compuestos 7a y I, es como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del crecimiento vascular desregulado, o de enfermedades que están acompañadas con crecimiento vascular desregulado.
- 15 13. Uso según la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades son tumores y/o metástasis de los mismos.
14. Uso según la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades son retinopatía, otras enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis, artritis reumatoide, y otras enfermedades inflamatorias asociadas con la angiogénesis.
- 20 15. Uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades del ojo dependientes de angiogénesis son rechazo de transplante de córnea, degeneración macular relacionada con la edad.
16. Uso según la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades son enfermedad arterial coronaria y periférica.
17. Uso según la reivindicación 14, en el que dichas enfermedades inflamatorias asociadas con angiogénesis son

psoriasis, hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis de contacto, asma, esclerosis múltiple, restenosis, hipertensión pulmonar, apoplejía, y enfermedades del intestino.

18. Uso según la reivindicación 12, en el que dichas enfermedades son ascitis, edema, tal como edema asociado a tumor cerebral, trauma por altitud elevada, edema cerebral inducido por hipoxia, edema pulmonar y edema macular, o edema tras quemaduras y trauma, neumopatía crónica, síndrome disneico del adulto, resorción ósea, y para enfermedades proliferativas benignas tales como mioma, hiperplasia benigna de próstata y curación de heridas para la reducción de formación de cicatrices, reducción de formación de cicatrices durante la regeneración de nervios dañados, endometriosis, preeclampsia, hemorragia postmenopáusica e hiperestimulación ovárica.

19. Un compuesto de fórmula general Ib:



- 10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , A, E, G, m, p, y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, w es un número entero seleccionado de 1 y 2, y  $R^4$  se selecciona para formar, junto con el  $-S(O)_w-$  al que está unido, un grupo saliente, por ejemplo,  $R^4$  representa  $-alquilo$  de  $C_1-C_6$  o  $-(CH_2)_u-arilo$ , como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 15 20. Uso de un compuesto de fórmula general 5 según la reivindicación 8 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

21. Uso de un compuesto de fórmula general 6 según la reivindicación 8 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

22. Uso de un compuesto de fórmula general I' según la reivindicación 9 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 20 23. Uso de un compuesto de fórmula general 14a según la reivindicación 9 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

24. Uso de un compuesto de fórmula general Ib según la reivindicación 10 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 25 25. Uso de un compuesto de fórmula general 7a según la reivindicación 10 para la preparación de un compuesto de fórmula general según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.