

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 529**

51 Int. Cl.:

C07C 311/13 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 251/16 (2006.01)
C07D 251/22 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2012 E 12721558 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2714654**

54 Título: **4-Aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina**

30 Prioridad:

24.05.2011 EP 11167317
09.09.2011 EP 11180759
05.03.2012 EP 12158030

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LÜCKING, ULRICH;
BOHLMANN, ROLF;
SCHOLZ, ARNE;
SIEMEISTER, GERHARD;
GNOTH, MARK, JEAN;
BÖMER, ULF;
KOSEMUND, DIRK;
LIENAU, PHILIP;
RÜHTER, GERD y
SCHULZ-FADEMRECHT, CARSTEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 529 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

4-Aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina

La presente invención se refiere a 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas que contienen un grupo sulfoximina de fórmula general (I) o (Ia) como se describe y define aquí, y a métodos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, particularmente trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares. La invención se refiere además a compuestos intermediarios útiles para la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I) o (Ia).

Las familia de proteínas de cinasas dependientes de ciclinas (CDK) constan de miembros que son reguladores fundamentales del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), que están implicados en la regulación de la transcripción génica (CDK transcripcionales), y de miembros con otras funciones. Las CDK requieren, para la activación, la asociación con una subunidad de ciclina reguladora. Las CDKs del ciclo celular, CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, y CDK6/ciclina D, son activadas secuencialmente para llevar a una célula a y a través del ciclo de división celular. Las CDKs transcripcionales, CDK9/ciclina T y CDK7/ciclina H, regulan la actividad de la ARN polimerasa II vía la fosforilación del dominio carboxi-terminal (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de CDK9 y una de cuatro parejas de ciclina, la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o T2b.

Mientras que la CDK9 (NCBI GenBank Gen ID 1025) participa exclusivamente en la regulación transcripcional, la CDK7 participa además en la regulación del ciclo celular como cinasa que activa otras CDK (CAK).

La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II comienza mediante el ensamblaje del complejo pre-inicio en la región promotora y la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 del CTD por CDK7/ciclina H. Para una fracción importante de genes, la ARN polimerasa II detiene la transcripción del ARNm después de que se ha desplazado 20-40 nucleótidos a lo largo del molde de ADN. Esta pausa de la ARN polimerasa II próxima al promotor está mediada por factores de alargamiento negativos, y es reconocida como un mecanismo de control importante para regular la expresión de los genes inducidos rápidamente en respuesta a una variedad de estímulos (Cho et al., Cell Cycle 2010, 9, 1697). El P-TEFb está implicado crucialmente en la resolución de la pausa próxima al promotor de la ARN polimerasa II y la transición a un estado de alargamiento productivo mediante fosforilación de Ser 2 del CTD, así como mediante la fosforilación e inactivación de factores de alargamiento negativos.

La actividad del propio P-TEFb es regulada por varios mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb celular existe en un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (ARNnp 7SK), la proteína 7 relacionada con La (LARP7/PIP7S) y las proteínas 1/2 que pueden ser inducidas por hexametileno bis-acetamida (HEXIM1/2, He et al., Mol. Cell 2008, 29, 588). La mitad restante del P-TEFb existe en un complejo activo que contiene la proteína Brd4 que comprende un bromodominio (Yang et al., Mol. Cell 2005, 19, 535). A través de una interacción con histonas acetiladas, Brd4 recluta P-TEFb hacia las áreas de la cromatina cebadas para la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con reguladores positivos y negativos, P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: P-TEFb unido al complejo de ARNnp 7SK constituye un depósito desde el cual puede liberarse P-TEFb activo según la demanda de la transcripción y proliferación celulares (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006, 70, 646). Además, la actividad de P-TEFb es regulada por modificaciones postraduccionales que incluyen la fosforilación/desfosforilación, la ubiquitinación y la acetilación (revisado en Cho et al., Cell Cycle 2010, 9, 1697).

La actividad desregulada de la actividad de cinasa CDK9 del heterodímero de PTEFb está asociada a una viaredad de marcos patológicos tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, el cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares.

Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte celular (apoptosis). Pueden hallarse niveles elevados de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos, y dan cuenta de la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a la terapia. Se demostró que la inhibición de la actividad de cinasa del P-TEFb reduce la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II, lo que conduce a una disminución de proteínas antiapoptóticas de vida breve, especialmente de Mcl-1 y XIAP, reinstalando la capacidad de las células tumorales para sufrir la apoptosis. Otras diversas proteínas asociadas al fenotipo de los tumores transformados (tales como Myc, transcritos génicos que responden a NF-κB, cinasas mitóticas) son proteínas que tienen vidas breves o que son codificadas por transcritos con vidas breves, que son sensibles a la actividad reducida de la ARN polimerasa II mediada por la inhibición del P-TEFb (revisado por Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302).

Muchos virus aprovechan la maquinaria de transcripción de la célula hospedante para transcribir su propio genoma. En el caso del VIH-1, la ARN polimerasa II es reclutada hacia la región promotora en la LTR del virus. La proteína activadora de la transcripción del virus (Tat) se une a transcritos nacientes del virus y supera la pausa de la ARN polimerasa II próxima al promotor mediante reclutamiento de P-TEFb, que a su vez promueve el alargamiento de la transcripción. Además, la proteína Tat provoca un incremento en la fracción del P-TEFb activo mediante sustitución de las proteínas HEXIM1/2 inhibitoras de P-TEFb en el complejo de ARNnp 7SK. Datos recientes han mostrado que la inhibición de la actividad de cinasa de P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación del VIH-1 a

concentraciones inhibitorias de cinasa que no son citotóxicas para las células hospedantes (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302). De forma similar, se ha dado a conocer el reclutamiento de P-TEFb mediante proteínas víricas para otros virus tales como el virus de Epstein-Barr asociado a cáncer de células B, en el que la proteína EBNA2 antigénica nuclear interacciona con P-TEFb (Bark-Jones et al., Oncogene 2006, 25, 1775), y el virus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1), en el que el activador transcripcional Tax recluta P-TEFb (Zhou et al., J. Virol. 2006, 80, 4781).

La hipertrofia cardíaca, la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y a la presión (estrés hemodinámico, por ejemplo hipertensión, infarto de miocardio), puede conducir, a largo plazo, a insuficiencia cardíaca y muerte. Se demostró que la hipertrofia cardíaca está asociada con actividad transcripcional incrementada y fosforilación del CTD de ARN polimerasa II en células del músculo cardíaco. Se encontró que P-TEFb se activa mediante disociación del complejo ARNnp 7SK/HEXIM1/2 inactivo. Estos hallazgos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad de cinasa de P-TEFb como un enfoque terapéutico para tratar hipertrofia cardíaca (revisado en Dey et al., Cell Cycle 2007, 6, 1856).

En resumen, múltiples líneas de pruebas sugieren que la inhibición selectiva de la actividad de la cinasa CDK9 del heterodímero de P-TEFb (= CDK9 y una de cuatro parejas de ciclinas, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa un enfoque innovador para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades víricas, y/o enfermedades del corazón. CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 cinasas estrechamente relacionadas, de las cuales el subgrupo de las CDK del ciclo celular satisface múltiples papeles en la regulación de la proliferación celular. De este modo, se espera que la cohibición de las CDK del ciclo celular (por ejemplo CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D) y de CDK9 impacte sobre tejidos proliferantes normales tales como mucosa intestinal, órganos linfáticos y hematopoyéticos, y órganos reproductores. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de la cinasa CDK9, se requieren por lo tanto moléculas con una elevada selectividad por CDK9.

Los inhibidores de CDK en general, así como los inhibidores de CDK9, se describen en un gran número de publicaciones diferentes:

los documentos WO2008129070 y WO2008129071 describen ambos aminopiridinas 2,4-disustituidas como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (documento WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (documento WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de IC50 de CDK9 (documento WO2008129070) o de IC50 de CDK5 (documento WO200812971).

El documento WO2008129080 describe aminopirimidinas 4,6-disustituidas, y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitorio sobre la actividad de proteína cinasas de diversas proteína cinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).

El documento EP1218360 B1 describe derivados de triazina como inhibidores de cinasas, pero no describe inhibidores potentes o selectivos de CDK9.

El documento WO2008079933 describe derivados de aminopiridinas y aminopirimidinas y su uso como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.

El documento WO2011012661 describe derivados de aminopiridinas útiles como inhibidores de CDK.

Wang et al. (Chemistry & Biology 2010, 17, 1111-1121) describen inhibidores de CDK transcripcional 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidínicos, que muestran actividad anticáncer en modelos de animales.

El documento WO2004009562 describe inhibidores de cinasas triazínicos sustituidos. Para compuestos seleccionados, se presentan datos de ensayo de CDK1 y CDK4, pero no datos de CDK9.

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

El documento WO2010009155 describe derivados de triazinas y de pirimidinas como inhibidores de histona desacetilasa y/o de cinasas dependientes de ciclinas (CDKs). Para compuestos seleccionados, se describen datos de ensayo de CDK2.

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

El documento WO2008025556 describe carbamoil sulfoximidias que tienen un núcleo de piperidina, que son útiles como inhibidores de cinasas. No se presentan datos de CDK9.

El documento WO2002066481 describe derivados de pirimidinas como inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas. No se menciona CDK9, y no se presentan datos de CDK9.

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

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

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

10 A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de CDKs, existe la necesidad de inhibidores selectivos de CDK9 a usar para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiperproliferativas, enfermedades víricas, y/o enfermedades del corazón, que ofrezcan una o más ventajas con respecto a los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como:

actividad y/o eficacia mejoradas,

15 perfil beneficioso de selectividad por cinasas según la necesidad terapéutica respectiva,

perfil mejorado de efectos secundarios, tal como menores 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 permiten por ejemplo la reducción de la dosis o un esquema de dosificación más fácil.

Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestran una mayor solubilidad en agua.

25 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestran una mayor selectividad por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9 que muestren una mayor potencia para inhibir la actividad de CDK9 (demostrada mediante un menor valor de IC50 para CDK9/Cyc T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

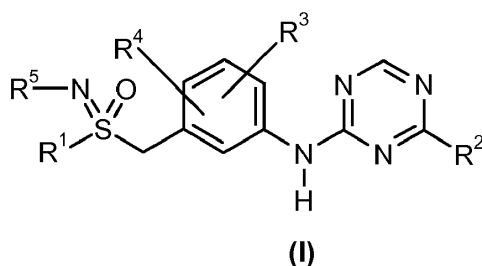
30 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9, que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en una o más de ciertas estirpes celulares tumorales tales como por ejemplo HeLa o DU145, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9, que muestran un perfil mejorado de efectos secundarios tal como una inhibición reducida de la anhidrasa carbónica 1 y 2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

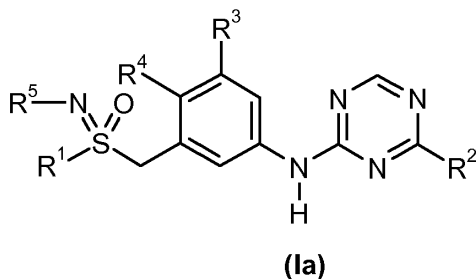
35 Además, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestran una mayor solubilidad en agua, y/o que son muy selectivos por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E, y/o que muestran una mayor potencia a la hora de inhibir la actividad de CDK9 (demostrado mediante un menor valor de IC50 para CDK9/Cyc T1), y/o que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en una o más de ciertas estirpes celulares tumorales tales como HeLa o DU145.

40

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



o de fórmula general (Ia)

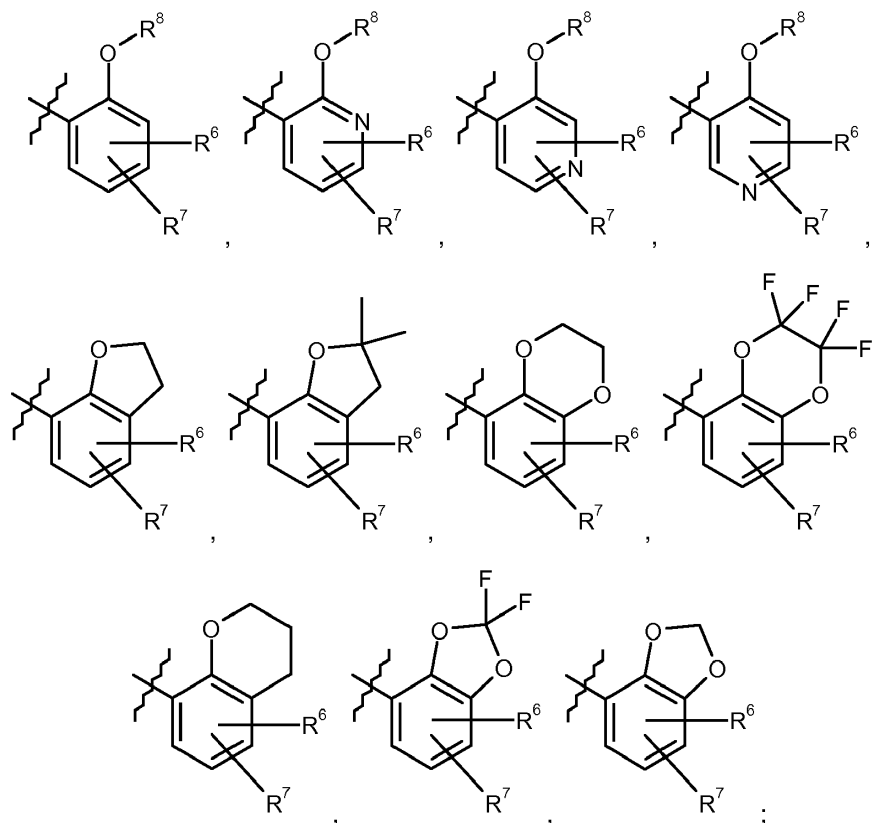


en la que

5 R^1 representa un grupo seleccionado de alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , heterociclilo-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo de C_1-C_3 o heteroaril-alquilo de C_1-C_3 ,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_6 , fluoroalcoxi de C_1-C_3 , amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

10 R^2 representa un grupo seleccionado de



15 R^3, R^4 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , halo-alquilo de C_1-C_3 , fluoroalcoxi de C_1-C_3 ;

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

20 en el que dicho grupo alquilo de C_1-C_6 , cicloalquilo de C_3-C_7 , heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C_1-C_3 , alcoxi de C_1-C_3 , amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C_1-C_3 , fluoroalcoxi de C_1-C_3 ;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

5 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alquenilo de C₂-C₃-, alquinilo de C₂-C₃-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

10 b) un grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alquenilo de C₂-C₃-, alquinilo de C₂-C₃-;

15 c) un grupo heterociclilo-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alquenilo de C₂-C₃-, alquinilo de C₂-C₃-;

20 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

25 e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

30 f) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

35 g) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

40 R⁹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

45 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

50 Compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de la fórmula citada posteriormente aquí que están englobados mediante la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están englobados por la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) y que se mencionan en lo sucesivo aquí como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, en el que los compuestos que están englobados por la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) y se mencionan aquí en lo sucesivo ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y sus mezclas respectivas. Los constituyentes estereoisómeramente puros se pueden aislar de manera conocida a partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

- 5 Si los compuestos según la invención pueden estar en formas tautómeras, la presente invención engloba todas las formas tautómeras.

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

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

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención engloban sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico tales como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, ácido canfosulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiocianico, por ejemplo.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos según la invención también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a título de ejemplo y de preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a título de ejemplo y de preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base Sovak, y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, de etilo, de propilo, y de butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, de dietilo, de dibutilo y de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y de fenetilo, y otros.

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

Solvatos es el término usado para los fines de la invención para aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente mediante coordinación en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación tiene lugar con agua. Los hidratos son preferidos como solvatos dentro del alcance de la presente invención.

La presente descripción también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en la que al menos un átomo está sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitual o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, de carbono, de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de azufre, de flúor, de cloro, de bromo y de yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radioactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio pueden producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una

mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida in vivo o requisitos de dosis reducida, y por tanto pueden ser preferidos en ciertas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención se pueden preparar generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la técnica, tales como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos en lo sucesivo aquí usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

Además, la presente descripción también engloba profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" engloba compuestos que en sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten (por ejemplo mediante metabolismo o hidrólisis) en compuestos según la invención durante su tiempo de residencia en el cuerpo.

Para los fines de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, excepto que se especifique de otro modo:

El término "halógeno", "átomo de halógeno" o "halo" representa flúor, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferiblemente átomos de flúor.

El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono específicamente indicado, por ejemplo C₁-C₁₀ uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo-, decilo-, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Si el número de átomos de carbono no está indicado específicamente, el término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene, como regla, 1 a 9, particularmente 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo de C₁-C₆"), por ejemplo metilo, etilo, n-propilo-, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Preferiblemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo de C₁-C₃"), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término "alqueno de C₂-C₃" se debe de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, lineal o ramificado, que contiene un doble enlace, y que tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno de C₂-C₃"). Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo o isopropenilo.

El término "alquino de C₂-C₃" se debe de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente lineal que contiene un triple enlace, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquino de C₂-C₃ es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-ino o prop-2-ino.

El término "cicloalquilo de C₃-C₇" se debe de entender que significa preferiblemente un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇ es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo de cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más doble enlaces, por ejemplo cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede estar en cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea este saturado o insaturado. Preferiblemente, el "cicloalquilo de C₃-C₇" es un grupo ciclopropilo.

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

El término "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" se debe de entender que significa anillo hidrocarbonado mono- o bicíclico, saturado o parcialmente saturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que contiene además 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno. Dicho anillo heterocíclico es, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico tal como un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofurano, pirrolidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, 1,4-dioxano, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, 1,3-ditiano, tiomorfolino, piperazino, o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más doble enlaces, por ejemplo un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4H-1,4-tiazino, o puede estar benzocondensado.

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

de entender que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomos, o 5 átomos de carbono y uno de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomos, preferiblemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos mencionados anteriormente que contienen heteroátomos.

- 5 El término “alcoxi de C₁-C₆” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-alquilo, en la que el término “alquilo” está definido más arriba, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, el grupo “alcoxi de C₁-C₆” es un grupo “alcoxi de C₁-C₄”, “alcoxi de C₁-C₃”, metoxi, etoxi, o propoxi, preferiblemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi.
- 10 El término “fluoroalcoxi de C₁-C₃” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo alcoxi de C₁-C₃- monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se definido más arriba, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, deofmra idéntica o diferente, por uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi de C₁-C₃- es, por ejemplo un 1,1-difluorometoxi-, un 1,1,1-trifluorometoxi-, un 2-fluoroetoxi-, un 3-fluoropropoxi-, un 2,2,2-trifluoroetoxi-, un 3,3,3-trifluoropropoxi-, particularmente un grupo “fluoroalcoxi de C₁-C₂”.
- 15 El término “alquilamino-” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se define más arriba. alquilamino (C₁-C₃)- significa, por ejemplo, un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, alquilamino (C₁-C₆)- con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término “alquilamino-” comprende, por ejemplo, metilamino-, etilamino-, n-propilamino-, isopropilamino-, terc-butilamino-, n-pentilamino- o n-hexilamino-.
- 20 El término “dialquilamino-” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se define más arriba, que son independientes entre sí. dialquilamino (C₁-C₃)- representa, por ejemplo, un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo que tienen cada uno de ellos 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término “dialquilamino-” comprende, por ejemplo: N,N-Dimetilamino-, N,N-Dietilamino-, N-Etil-N-metilamino-, N-Metil-N-n-propilamino-, N-Isopropil-N-n-propilamino-, N-t-Butil-N-metilamino-, N-Etil-N-n-pentilamino- y N-n-Hexil-N-metilamino-.
- 25

La expresión “amina cíclica” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo amina cíclica. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que podrían estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

- 30 El término “halo-alquilo de C₁-C₃” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo hidrocarbonado monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que el término “alquilo de C₁-C₃” se define más arriba, y en el que se pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Se prefiere fluoro-alquilo de C₁-C₃ tal como, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃. Dicho grupo halo-alquilo de C₁-C₃- es, por ejemplo, un grupo halo-alquilo de C₁-C₂-, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃, preferiblemente es -CF₃.
- 35

El término “fenil-alquilo de C₁-C₃” se debe de entender que significa preferiblemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo de C₁-C₃, como se define más arriba, que une el grupo fenil-alquilo de C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el “fenil-alquilo de C₁-C₃” es un fenilalquilo de C₁-C₂-, preferiblemente un grupo bencilo-.

- 40 El término “heteroarilo” se debe de entender que significa preferiblemente un sistema anular aromático mono- o bicíclico, aromático, monovalente, que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos anulares (un grupo “heteroarilo de 5 a 14 miembros”), particularmente 5 (“heteroarilo de 5 miembros”) o 6 (“heteroarilo de 6 miembros”) o 9 (“heteroarilo de 9 miembros”) o 10 átomos anulares (“heteroarilo de 10 miembros”), 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 tricíclico y, además en cada caso, puede estar benzocondensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y sus benzoderivados, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y y sus benzoderivados; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, etc. Preferiblemente, heteroarilo se selecciona de heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.
- 45
- 50

- 55 La expresión “heteroarilo de 5 miembros” se entiende preferiblemente que significa un sistema anular monoaromático, monovalente, aromático, que tiene 5 átomos anulares y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, “heteroarilo de 5 miembros” se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

La expresión "heteroarilo de 6 miembros" se entiende que significa preferiblemente un sistema anular monoaromático, monovalente, aromático, que tiene 6 átomos anulares y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona de piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.


- 5 El término "heteroaril-alquilo de C₁-C₃-" se debe de entender que significa preferiblemente un heteroarilo, un grupo heteroarilo de 5 miembros o un grupo heteroarilo de 6 miembros, cada como se define más arriba, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo de C₁-C₃, como se define más arriba, que une el grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "heteroaril-alquilo de C₁-C₃-" es un grupo heteroarilalquilo de C₁-C₂-, piridinil-alquilo de C₁-C₃-, piridinilmetilo-, piridiniletilo-, piridinilpropil-, pirimidinil-alquilo de C₁-C₃-, pirimidinilmetilo-, pirimidiniletilo-, pirimidinilpropilo-, preferiblemente piridinilmetilo- o piridiniletilo- o pirimidiniletilo- o pirimidinilpropilo-.

- 15 El término "C₁-C₁₀", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₁₀", se debe de entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Se ha de entender además que dicho término "C₁-C₁₀" se debe de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

- 20 Similarmenete, como se usa aquí, el término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₆", "alcoxi de C₁-C₆", se debe 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 o 6 átomos de carbono. Se entiende además que dicho término "C₁-C₆" se debe de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

- 25 Similarmenete, como se usa aquí, el término "C₁-C₃", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo de C₁-C₃", "alcoxi de C₁-C₃" o "fluoroalcoxi de C₁-C₃", se debe de entender que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Se entiende además que dicho término "C₁-C₃" se debe de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

- 30 Además, como se usa aquí, el término "C₃-C₇", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo de C₃-C₇", se debe de entender que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entiende además que dicho término "C₃-C₇" se debe de interpretar como cualquier subintervalo comprendido en él, por ejemplo C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

Un símbolo  en un enlace represente el sitio de enlazamiento en la molécula.

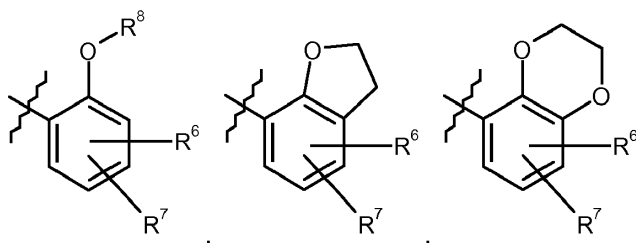
- 35 Como se usa aquí, el término "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, aún más particularmente una o dos veces.

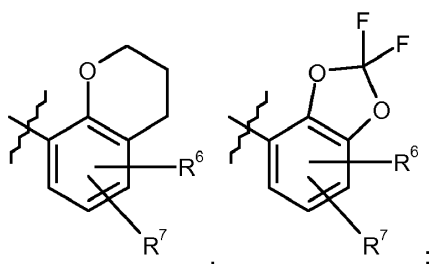
- 40 Cuando se usa aquí la forma plural de la palabra compuestos, sales, hidratos, solvatos, y similares, ésta se toma para significar también un solo compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato, o similar.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇- o heterociclilo-;

R² representa un grupo seleccionado de





R^3, R^4 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o alquilo de C_1-C_3 ;

5 R^5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_1-C_6 ;

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

R^8 representa un grupo seleccionado de

10 a) un grupo alquilo de C_1-C_{10} , que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alqueno de C_2-C_3 , alquino de C_2-C_3 , cicloalquilo de C_3-C_7 , heterociclilo-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquilo de C_3-C_7 , heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_3 , halo-alquilo de C_1-C_3 ;

15 b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil-alquilo de C_1-C_3 , grupo fenilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_3 , halo-alquilo de C_1-C_3 ;

20 d) un grupo heteroaril-alquilo de C_1-C_3 , grupo heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno;

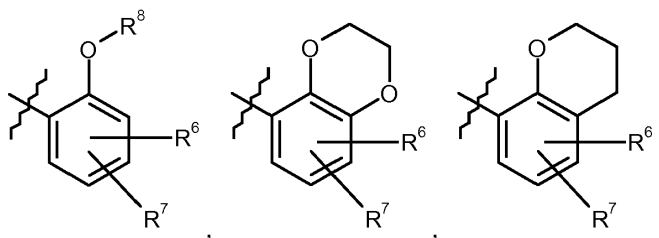
R^9 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 ;

R^{10}, R^{11} representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 ; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

25 R^1 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_7 ;

R^2 representa un grupo seleccionado de



R^3, R^4 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo de C_1-C_3 ;

30 R^5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado de

5 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alqueno de C₂-C₃-, alquino de C₂-C₃-, cicloalquilo de C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, haloalquilo de C₁-C₃-;

b) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, grupo fenilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, haloalquilo de C₁-C₃-;

10 c) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, grupo heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno;

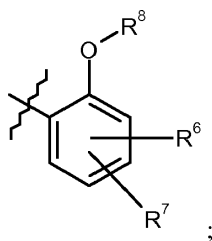
R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆-; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

15 R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-;

R² representa un grupo seleccionado de



R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

20 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano group o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

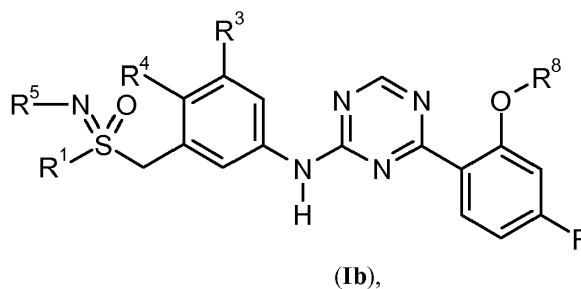
R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquino de C₂-C₃-;

25 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

30 R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-;

R³ representa un un átomo de hidrógeno o fluoro o cloro;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o flúor;

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

R⁸ representa un grupo seleccionado de

5 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alquenoilo de C₂-C₃-, alquinoilo de C₂-C₃-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, halo-alquilo de C₁-C₃-;

b) un grupo fenilo;

10 c) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, grupo fenilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquilo de C₁-C₃-;

d) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, grupo heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno;

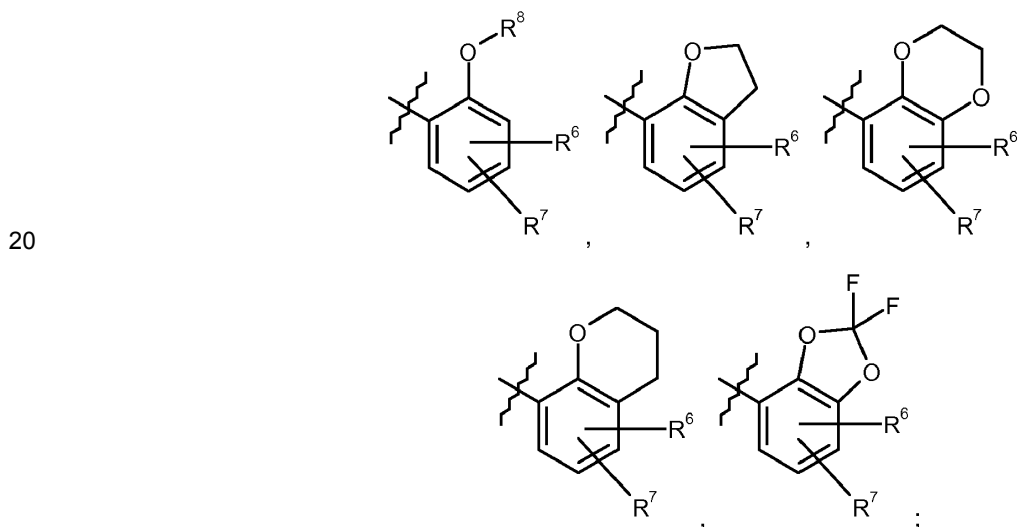
R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

15 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆-; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆- o heterociclilo-;

R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

25 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁-C₆-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

30 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno;

b) un grupo fenilo;

c) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno;

R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

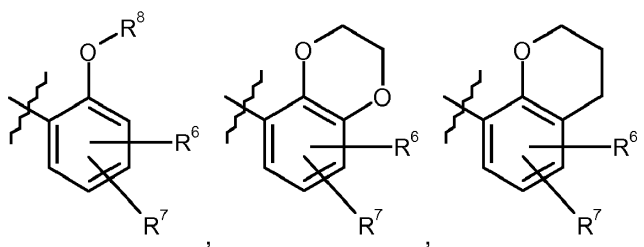
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

5 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-;

R² representa un grupo seleccionado de



10 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰OR¹¹;

15 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃-C₇-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇- o fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

20 b) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

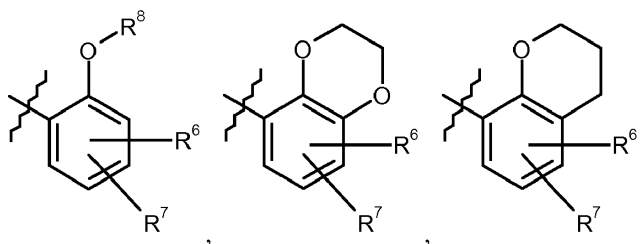
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

25 R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-;

R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

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

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

b) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno;

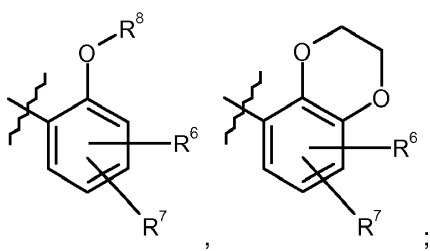
5 R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

10 R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un hidrógeno o un átomo de flúor;

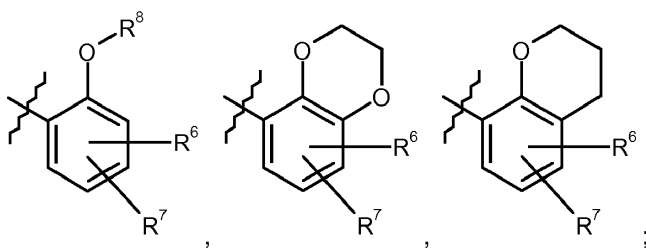
15 R⁸ representa un grupo alquilo de C₁-C₁₀;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

20 R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o -C(O)NR¹⁰R¹⁰;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

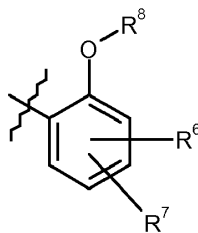
25 R⁸ representa un grupo alquilo de C₁-C₁₀;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R¹ representa alquilo de C₁-C₆-;

R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan un átomo de hidrógeno;

5 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o -C(O)OR⁹;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀-; o

10 b) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-;

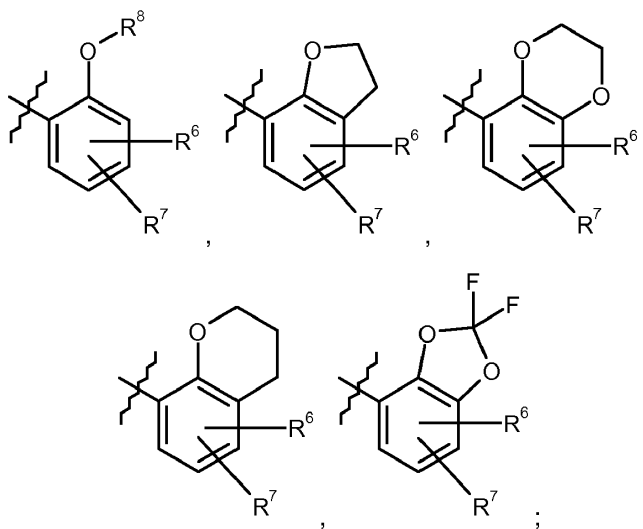
R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piranilo;

15 R² representa un grupo seleccionado de



R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

20 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ o alquilo de C₁-C₆-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

25 a) un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo,

ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo, piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, en el que dicho grupo fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o un átomo de cloro, ciano, metilo, o trifluorometilo;

b) un grupo ($^2\text{H}_2$)metilo sustituido con un grupo ($^2\text{H}_5$)fenilo;

5 c) un grupo fenilo;

d) un grupo bencilo, cuyo anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo o trifluorometilo-;

e) un grupo piridin-2-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

10 f) un grupo piridin-3-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

g) un grupo piridin-4-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

h) un grupo tiazolilmetilo-;

i) un grupo oxazolilmetilo-

R^9 representa un grupo metilo o etilo;

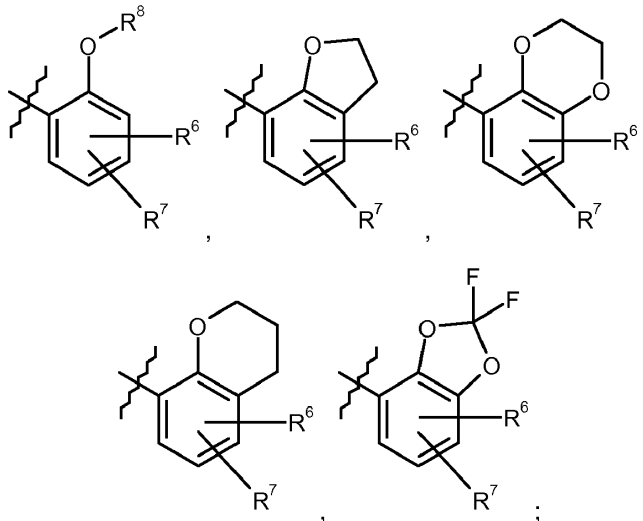
15 R^{10} , R^{11} representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R^1 representa un grupo seleccionado de metilo, tetrahidro-2H-piraniilo;

R^2 representa un grupo seleccionado de

20



R^3 , R^4 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

25 R^5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, metilo;

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

R^8 representa un grupo seleccionado de

30

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, tetrahidro-2H-piraniilo, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o de un átomo de cloro;

b) un grupo (²H₂)metilo sustituido con un grupo (²H₅)fenilo;

c) un grupo etilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en tetrahidro-2H-piraniolo, ciclopentilo;

d) un grupo fenilo;

5 e) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o de un átomo de cloro;

R⁹ representa un grupo metilo o etilo;

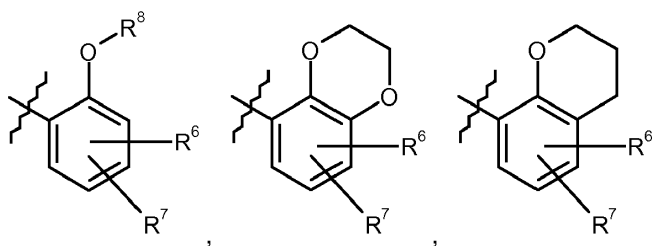
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo metilo o etilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado de



R³, representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

15 R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

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

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

20 metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo;

R⁹ representa un grupo metilo o etilo;

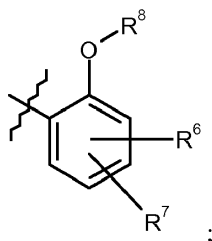
25 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;

R² representa un grupo seleccionado de



30

R³ representa un átomo de hidrógeno;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano o -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

- 5 a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en etinilo, propinilo;
b) un grupo etilo;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;

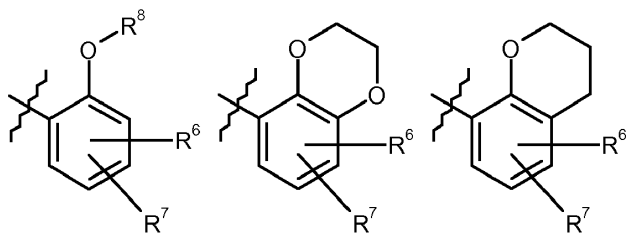
R¹¹ representa un grupo metilo;

10 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo seleccionado de



15 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

20 R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo y fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

b) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

25 R⁹ representa un grupo metilo o etilo;

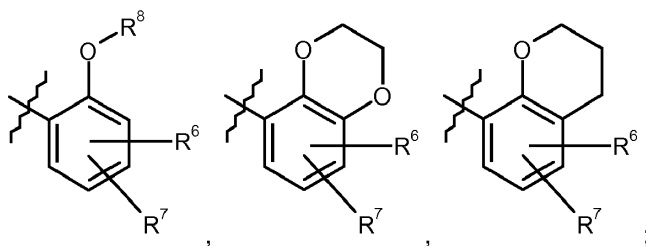
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R¹ representa un grupo metilo;

30 R² representa un grupo seleccionado de



R^3, R^4 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro;

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

5 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado de

a) un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

b) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

10 R^9 representa un grupo metilo o etilo;

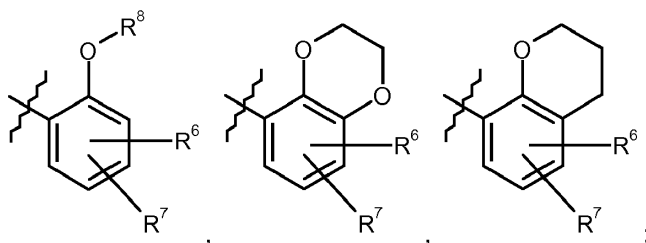
R^{10}, R^{11} representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R^1 representa un grupo metilo;

15 R^2 representa un grupo seleccionado de



R^3, R^4 representan cada uno un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

20 R^8 representa un grupo metilo;

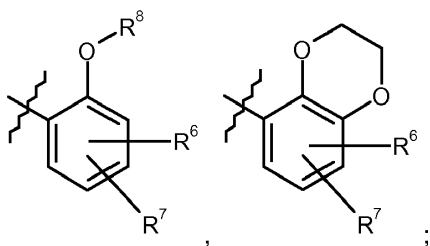
R^{10}, R^{11} representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R^1 representa un grupo metilo;

25 R^2 representa un grupo seleccionado de



R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

5 R^8 representa un grupo metilo;

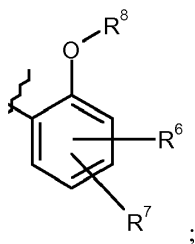
R^{10}, R^{11} representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R^1 representa metilo,

10 R^2 representa un grupo seleccionado de



R^3, R^4 representan un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o $-C(O)OR^9$;

15 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado de metilo o bencilo;

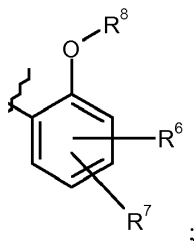
R^9 representa etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

20 R^1 representa metilo;

R^2 representa un grupo seleccionado de



R^3 representa un átomo de flúor;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

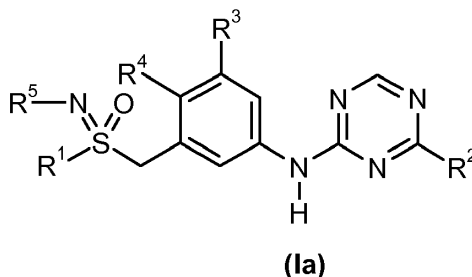
R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o ciano;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de metilo o bencilo;

5 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

R¹ representa un grupo metilo;

10 R² representa un grupo seleccionado de 2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 5-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 4-cloro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-; 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo-, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo-, 3-cloro-2-metoxifenilo-, 2-fenoxifenilo-;

R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

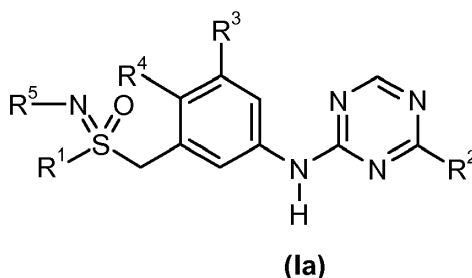
15 R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

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

R⁹ representa metilo o etilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



20

en la que

R¹ representa un grupo metilo;

25 R² representa un grupo seleccionado de 2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 5-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 4-cloro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-; 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo-, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo-;

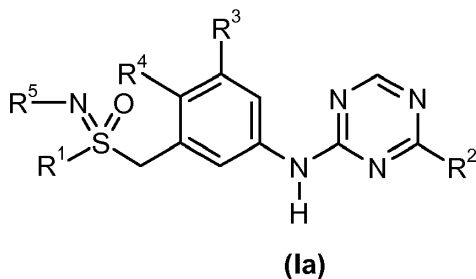
R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

30 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

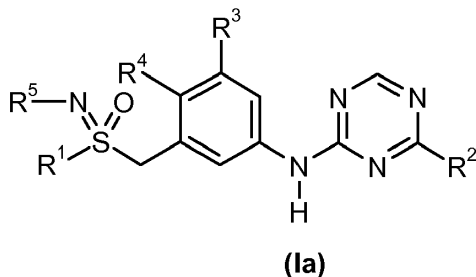
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia)



en la que

- R¹ representa un grupo metilo;
- 5 R² representa un grupo seleccionado de 2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(bencil)oxi-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-;
- R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;
- R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;
- 10 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

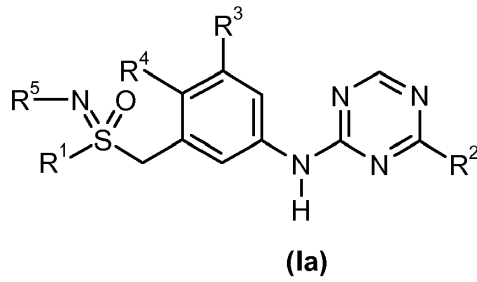
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (Ia)



en la que

- 15 R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;
- R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-;
- R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;
- R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;
- 20 R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹;
- R⁹ representa metilo o etilo;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;

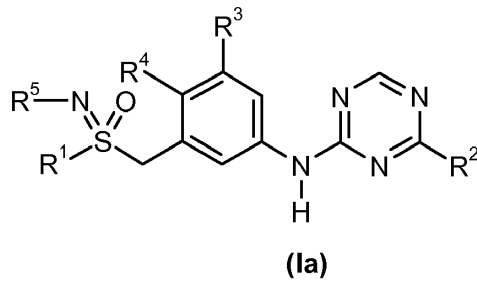
5 R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 5-fluoro-2-metoxifenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-;

R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



10

en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;

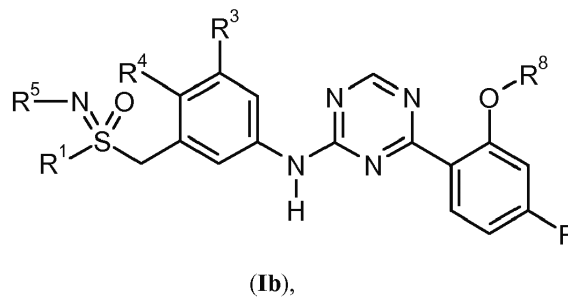
R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-;

R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno;

15 R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

20 R¹ representa un grupo metilo;

R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)CH₃ -C(O)OCH₂CH₃;-C(O)NHCH₃;

5 R⁸ representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1ilo, but-2-in-1ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, fenilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₃-, cicloalquilo de C₃-C₅- o heterociclilo.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₃- o un grupo heterociclilo.

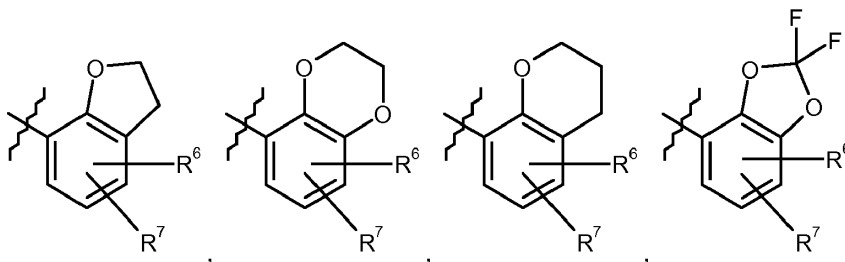
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₃-.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo metilo.

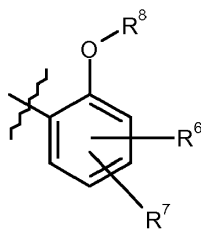
En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo metilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹ representa un grupo cicloalquilo de C₃-C₅-, preferiblemente un grupo ciclopropilo.

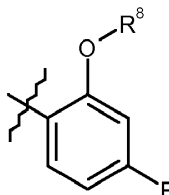
20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa



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

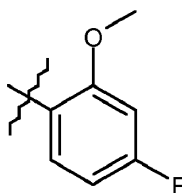


En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa



25

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



- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa un grupo seleccionado de 2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 5-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 4-cloro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenilo-, 2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenilo-, 3-cloro-2-metoxifenilo-, 2-fenoxifenilo-.
- En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-; 4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenilo-, 2-(but-2-in-1-il)oxi)-4-fluorofenilo-, 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi)fenilo-.
- En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-; 4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenilo-, 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi)fenilo-.
- En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-, halo-alquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R³ representa un átomo de flúor y en la que R³ está en posición meta del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo de 1,3,5-triazina.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R³ representa un átomo de flúor y en la que R³ está en posición meta del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo de 1,3,5-triazina, y en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor y en la que R³ está en posición para del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo de 1, 3, 5-triazina.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor y en la que R³ está en posición para del sustituyente N-fenilo en la posición 2 del núcleo de 1, 3, 5-triazina, y en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-, haloalquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁴ representa un átomo de cloro.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno y R⁴ representa un átomo de flúor.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) o (Ib), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

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

- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, metilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado de ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, metilo.

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

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

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

- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado de ciano o -C(O)OR⁹.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado de ciano, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.

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

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

- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa -C(O)OR⁹.

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

- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁵ representa -S(O)₂R⁹.

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

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

- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-, halo-alquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o un átomo de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno.

- 5 En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1, 3, 5-triazina y representa un átomo de flúor.

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

R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1,3,5-triazina y representa un átomo de flúor;

- 10 R^7 representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C_1-C_2 -, alcoxi de C_1-C_2 -, halo-alquilo de C_1-C_2 -, fluoroalcoxi de C_1-C_2 -.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor o cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 representa un átomo de flúor.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 representa un átomo de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^7 es un átomo de hidrógeno.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1,3,5-triazina y R^6 representa un átomo de flúor, y en la que R^7 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo de C_1-C_2 -, alcoxi de C_1-C_2 -, haloalquilo de C_1-C_2 -, fluoroalcoxi de C_1-C_2 -.

- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1,3,5-triazina y R^6 representa un átomo de flúor, y en la que R^7 representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1,3,5-triazina y R^6 representa un átomo de flúor, y en la que R^7 representa un átomo de hidrógeno.

- 35 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R^6 está en posición para del sustituyente fenílico en la posición 4 del núcleo de 1,3,5-triazina y R^6 representa un átomo de flúor, y en la que R^7 representa un átomo de hidrógeno.

- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R^8 representa un grupo alquilo de C_1-C_2 -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo de C_3-C_7 -, heterociclilo-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C_3-C_7 -, heterociclilo- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R^8 representa un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o de un átomo de cloro.

- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R^8 representa un grupo metilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo, en el que dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o de un átomo de cloro.

- 50 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R^8 representa un grupo metilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado de -CH₂-CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂CF₃.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo metilo o (²H₃)metilo.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₂-, haloalquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₂-, haloalquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo-, trifluorometilo-.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo-, trifluorometilo-.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor o de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un heteroarilalquilo de C₁-C₂-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo de C₁-C₂- y alcoxi de C₁-C₂-.

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo piridil-alquilo de C₁-C₂-, en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₂-, haloalquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo piridil-alquilo de C₁-C₂-, en el que dicho piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, halo-alquilo de C₁-C₂- y alcoxi de C₁-C₂-.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo oxazolil-alquilo de C₁-C₂- o tiazolil-alquilo de C₁-C₂-, en el que dicho grupo oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₂-, haloalquilo de C₁-C₂-, fluoroalcoxi de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo oxazolil-alquilo de C₁-C₂- o tiazolil-alquilo de C₁-C₂-, en el que dicho grupo oxazolilo o tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo de C₁-C₂-, alcoxi de C₁-C₂-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo-, 2-metilprop-2-en-1-ilo-, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo-, (2Z)-but-2-en-1-ilo-, prop-2-in-1-ilo-, but-2-in-1-ilo-, ciclohexilmetilo-, bencilo-, 3-cianobencilo-, 4-cianobencilo-, 3-fluorobencilo-, 3-

clorobencilo-, 4-fluorobencilo-, 4-clorobencilo-, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo-, 3-cloro-5-fluorobencilo-, piridin-4-ilo-, 2-fluoropiridin-4-ilo-, 2,3,5-trifluorobencilo-, 3,4,5-trifluorobencilo-.

5 En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo-, 2-metilprop-2-en-1-ilo-, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo-, (2Z)-but-2-en-1-ilo-, prop-2-in-1-ilo-, but-2-in-1-ilo-, fenilo, 3-cianobencilo-, 3-fluorobencilo-, 3-clorobencilo-, 4-fluorobencilo-, 4-clorobencilo-, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo-, 3-cloro-5-fluorobencilo-, piridin-4-ilo-, 2-fluoropiridin-4-ilo-, 2,3,5-trifluorobencilo-, 3,4,5-trifluorobencilo-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₃ o bencilo.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado de metilo o bencilo.

En una realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa metilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁸ representa bencilo.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R¹¹ representa metilo.

25 Se ha de entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), más arriba.

Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, más abajo.

Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

30 En particular, sujetos preferidos adicionales de la presente invención son los compuestos seleccionados de:

(rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

35 (rac)-[3-[[4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,

(rac)-[3-[[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

40 (rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

(rac)-[3-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

(rac) 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

- 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea,
 1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1,
- 5 1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2
 (rac)-[(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 10 (rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida,
- 15 (rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- 20 (rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- 25 (rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- 30 (rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-N-3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
- 35 (rac)-[(3-{[4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]metanosulfonamida,
 (rac)-[(3-{[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

- (rac)-[3-([4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
- (rac)-[metil(óxido)(3-([4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil)-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
- (rac)-[3-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida,
- 5 [3-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
[3-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
- (rac)-[3-fluoro-5-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
- (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 10 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 1,
4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 2,
- (rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 15 (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-(tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil)]metil}-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-N-4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-[3-([4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil(metil)-óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,
- (rac)-4-[2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 20 (rac)-4-(4-Fluoro-2-[[²H₅]fenil(²H₂)metil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-N-3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 25 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros,
- (rac)-[3-Fluoro-5-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida,
- 30 [(3-Fluoro-5-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
[(3-Fluoro-5-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
- (rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 35 4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- (rac)-4-[2-(2-Ciclopropil)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

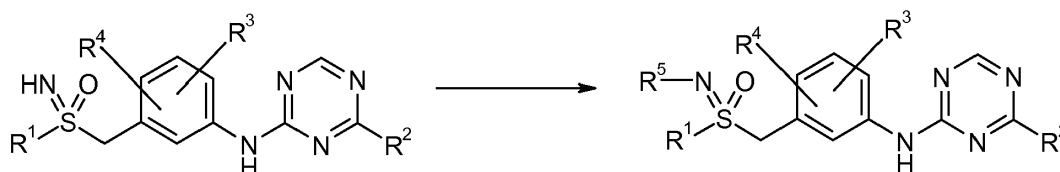
- 4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 5 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
 enantiómero 1,
 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina;
 enantiómero 2,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 10 (rac)-4-(4-Fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-
 amina,
 15 (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 20 (rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-3-[(5-Fluoro-2-[4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]amino)-1,3,5-triazin-2-il]-fenoxi]metil]benzoniitrilo,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 25 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-il]oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 30 (rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino)bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 (rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[Etil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino)bencil]óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 (rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 35 N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino)-5-metilbencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 (rac)-2-[(5-Fluoro-2-[4-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi]metil]prop-2-en-1-ol,
 (rac)-[Ciclopropil](3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino)bencil]óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

5 Esquema 1:

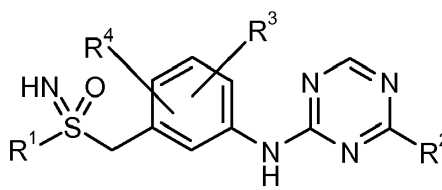
La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en el que las sulfoximas desprotegidas en N de fórmula (6) se hacen reaccionar para dar sulfoximas de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) N-funcionalizadas.



10 6 (fórmula (I), $R^5 = H$)

fórmula (I)

La presente invención se refiere por lo tanto a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib), en la que R^5 no es un átomo de hidrógeno, según la invención, método en el cual el nitrógeno del grupo sulfoximina de un compuesto de fórmula (6)



6

15 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, se funcionaliza según métodos conocidos en la técnica,

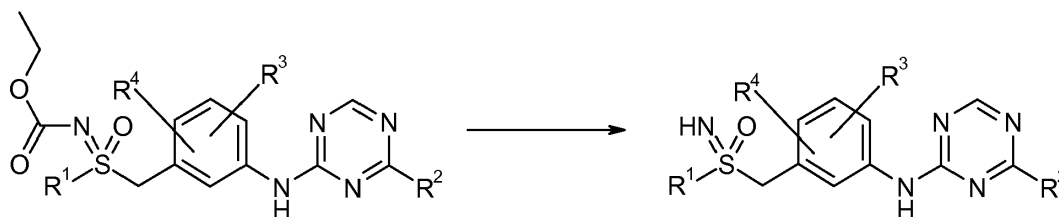
proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R^5 no es hidrógeno, y

20 los compuestos resultantes se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Hay múltiples métodos para la preparación de sulfoximas N-funcionalizadas mediante funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

- Alquilación: véanse por ejemplo: a) U. Lucking et al, documento US 2007/0232632; b) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; c) C. Bolm et al, Synthesis 2009, 10, 1601.
- 25 - Acilación: véanse por ejemplo: a) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; b) C. Bolm et al, Synthesis 2002, 7, 879; c) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.
- Arilación: véanse por ejemplo: a) C. Bolm et al, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; b) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; c) C. Bolm et al, Synthesis 2000, 7, 911; d) C. Bolm et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; e) U. Lucking et al, documento WO2007/71455.
- 30 - Reacción con isocianatos: véanse por ejemplo: a) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; d) U. Lucking et al, documento US2007/0191393.
- Reacción con cloruros de sulfonilo: véanse por ejemplo: a) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; b) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; c) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; d) D. Craig et al, Tet. 1995, 51, 6071; e) U. Lücking et al, documento US2007/191393.
- 35 - Reacción con cloroformiatos: véanse por ejemplo: a) P.B. Kirby et al, documento DE2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lucking et al, documento WO2005/37800.

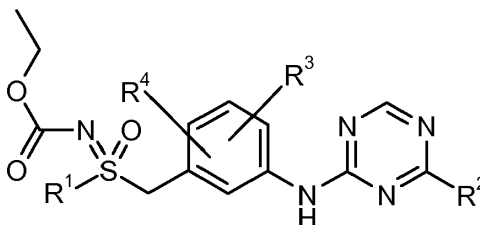
Las sulfoximinas de fórmula (6) no protegidas en N se pueden preparar mediante desprotección de sulfoximinas N-protegidas de fórmula (5). Se prefiere el uso de etanolato de sodio en etanol a 60°C (véase por ejemplo: U. Lucking et al, documento WO2005/37800).



5 5 (fórmula I), R⁵ = C(O)OEt)

6 (fórmula I), R⁵ = H)

Por lo tanto, la invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno (idéntico a las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6) mostradas anteriormente), según la invención, método en el cual el grupo -C(O)O-etilo de un compuesto N-protegido de fórmula (5)

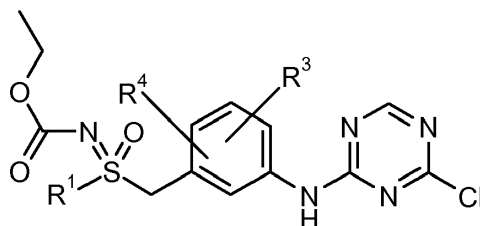


5

10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), se desprotege según métodos conocidos en la técnica, proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno, y

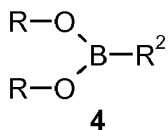
15 los compuestos resultantes (las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6) mostradas anteriormente) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

20 La invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, en la que R⁵ es -C(O)O-etilo (idéntico a las sulfoximinas N-protegidas de fórmula (5) mostradas anteriormente), método en el cual un compuesto intermedio de fórmula (3),



3

en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)



4

en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), y R representa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C_1 - C_{10} , o, como alternativa, ambos R forman juntos un grupo R-R, que es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$,

5 proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R^5 es $-C(O)O$ -etilo, y

los compuestos resultantes (véanse sulfoximinas N-protegidas de fórmula (5) mostradas anteriormente) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los disolventes, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

10 Los compuestos de fórmula general (4) se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos (revisado: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas aquí). Además, existe comercialmente una amplia variedad de compuestos de fórmula general (4).

15 La reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmula (3) con compuestos de fórmula (4) está catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo mediante catalizadores de Pd(0) o mediante catalizadores de Pd(II). Ejemplos para catalizadores de Pd(0) son tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$ o tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$; ejemplos para catalizadores de Pd(II) son diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o dicloruro de $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$ (revisado: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas allí).

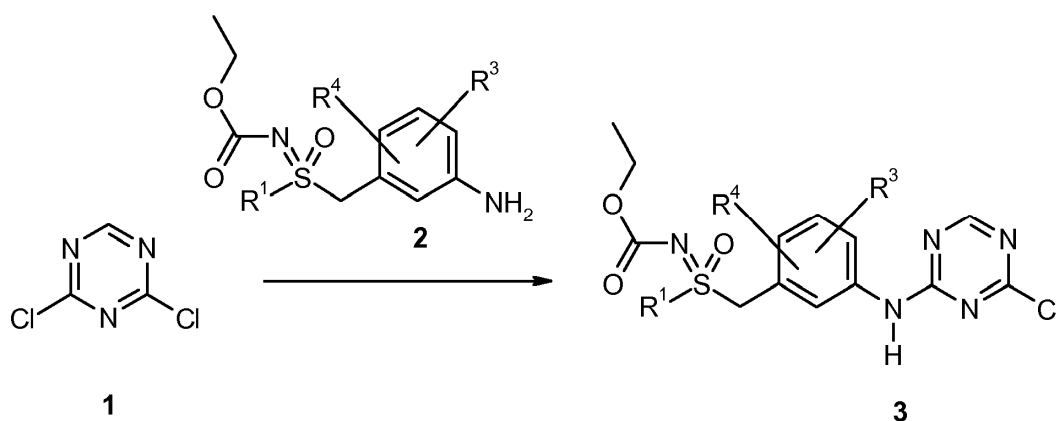
20 Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolventes apróticos o próticos, preferiblemente en una mezcla de disolventes apróticos y próticos, más preferiblemente en disolventes como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o isopropanol con agua (revisado: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas allí).

25 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio acuoso (revisado: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas allí).

30 La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan desde la temperatura ambiente (= $20^\circ C$) hasta el punto de ebullición del disolvente. Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. (Revisado: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas allí).

La reacción está terminada preferiblemente después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

Los compuestos de fórmula general (3) se pueden obtener según lo siguiente:



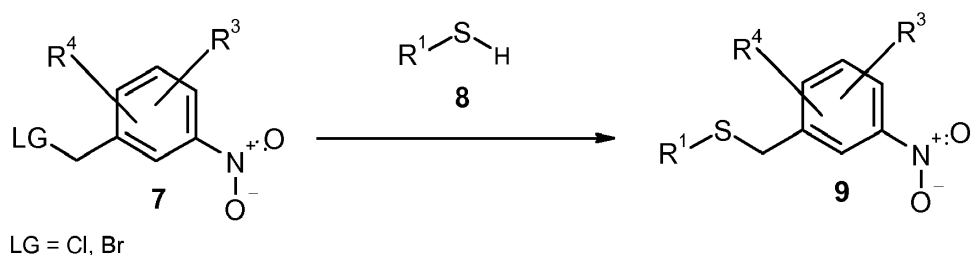
35 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1), que es conocida [Número de Registro CAS: 2831-66-5] o se puede preparar de forma análoga a procedimientos conocidos, se hace reaccionar con anilinas adecuadas de fórmula (2) para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas correspondientes de fórmula (3).

Esta reacción se puede llevar a cabo con un equivalente de la anilina de fórmula (2) en un disolvente inerte como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o un alcohol como, por ejemplo, isopropanol, o mezclas de tales disolventes.

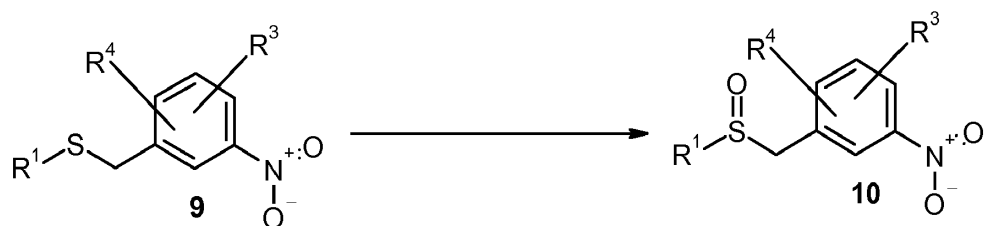
Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C de tal manera que la mezcla de reacción se mantiene homogénea. Las condiciones preferidas usan una base adicional como por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción está terminada preferiblemente después de 1 a 6 horas.

Las anilinas de fórmula (2) se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos:

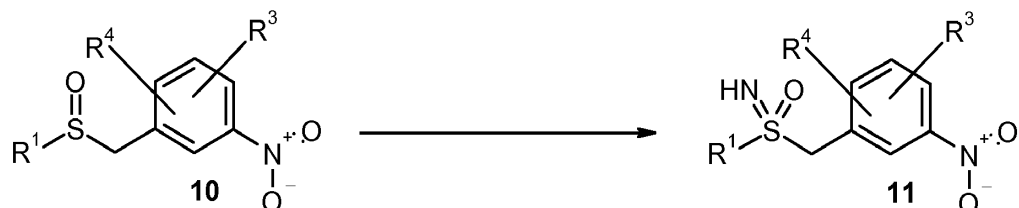
- 5 La reacción de cloruros o bromuros de bencilo adecuados de fórmula (7) con tioles adecuados de fórmula (8) en condiciones básicas produce los tioéteres correspondientes de fórmula (9) (véase, por ejemplo: Sammond et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).



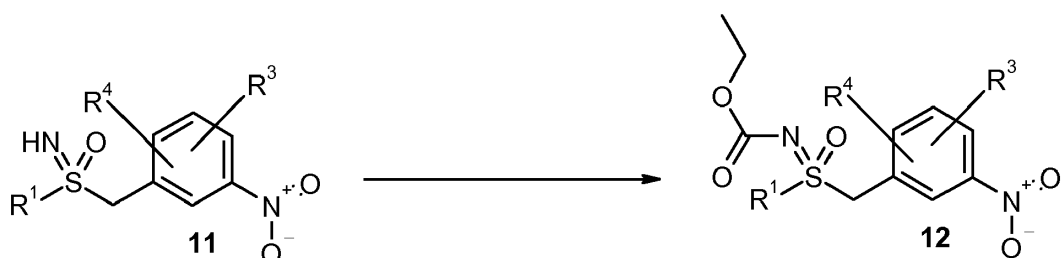
- 10 La oxidación de tioéteres de fórmula (9) da los sulfóxidos correspondientes de fórmula (10). La oxidación se puede llevar a cabo análogamente a procedimientos conocidos (véanse por ejemplo: (a) M.H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khair et al, Chem. Rev. 2003, 103, 3651). Refiérase al uso descrito aquí de ácido peryódico y cloruro de hierro(III).



- 15 La iminación catalizada por rodio de los sulfóxidos de fórmula (10), seguido de la desprotección, da las sulfoximas no protegidas en N correspondientes de fórmula (11) (véase por ejemplo: Bolm et al, Org. Lett. 2004, 6, 1305).



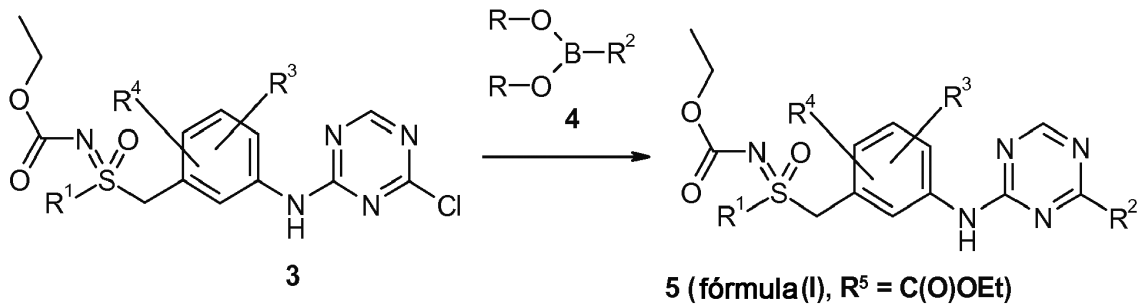
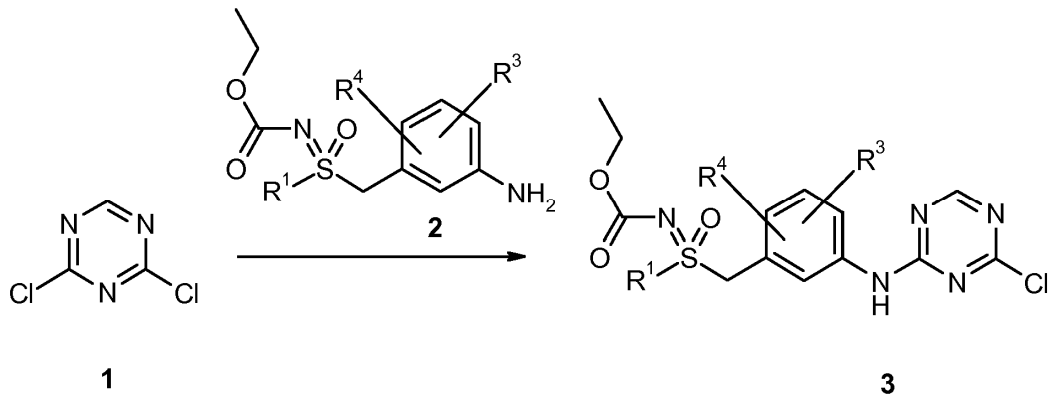
La introducción de un grupo protector adecuado conduce a sulfoximas N-protegidas de fórmula (12) (véase por ejemplo: Lucking et al, documento WO 2005/037800).



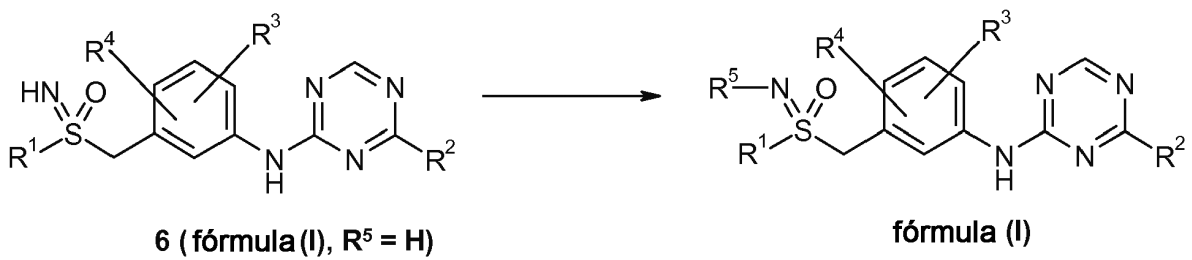
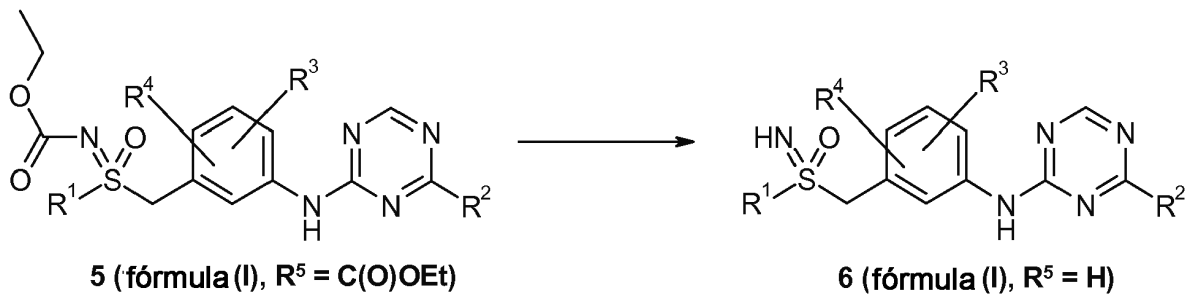
- 20 La reducción del grupo nitro da finalmente las anilinas deseadas de fórmula (2). La reducción se puede preparar análogamente a procedimientos conocidos (véanse por ejemplo: (a) Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989, 411-415).



La preparación de los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención se puede ilustrar mediante el siguiente esquema de síntesis (Esquema 1):



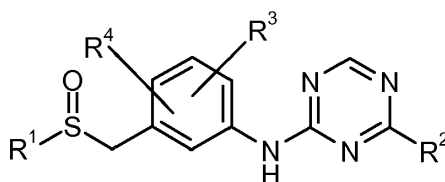
5



Los compuestos de fórmula general (Ia), (Ib), (2a), (3a), (5a), (6a) se pueden preparar de forma análoga.

Esquema 2:

La invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (idéntico a las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6) mostradas anteriormente), método en el cual un compuesto de fórmula (15)



15

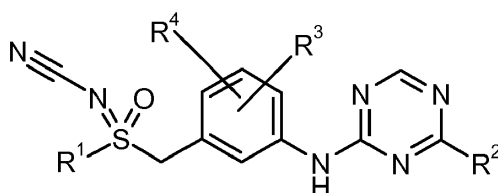
5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, se hace reaccionar con azida sódica en presencia de un ácido proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, y los compuestos resultantes (las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6) mostradas anteriormente) se hacen reaccionar
10 opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico o ácido polifosfórico. Preferiblemente se lleva a cabo entre clorometano en presencia de ácido sulfúrico y a temperaturas que oscilan de 40°C a 50°C, preferiblemente de 43°C a 47°C, lo más preferido a alrededor de 45°C. Esta reacción está terminada preferiblemente después de 12 horas a 120 horas de tiempo de reacción (véanse por ejemplo: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. 1952, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. 1971, 83, 83).

En otra realización de la presente invención, el método de la presente invención se lleva a cabo con azida sódica en ácido polifosfórico a temperaturas que oscilan desde 40°C hasta 70°C, preferiblemente de 55°C a 65°C, lo más preferido a alrededor de 60°C (véase por ejemplo: a) M.D. Sindkhedkar et al, documento WO 2007/023507). La preparación de compuestos de fórmula general (15) se describe más abajo en el contexto de la descripción del Esquema 2 de síntesis. Los compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib) se pueden preparar de forma análoga.

Esquema 3

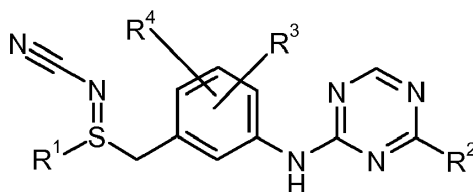
La invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, en la que R^5 es un grupo ciano (idéntico a las N-cianosulfoximinas de fórmula (20)),



20

25

método en el cual un compuesto de fórmula (19)



19

30 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) según la presente invención, se oxida según métodos conocidos en la técnica, proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R^5 es un grupo ciano, y los compuestos resultantes (las N-cianosulfoximinas de fórmula (20) como se muestran anteriormente) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Hay múltiples métodos para la oxidación de N-cianosulfilimas de fórmula (19) hasta N-cianosulfoximas de fórmula (20):

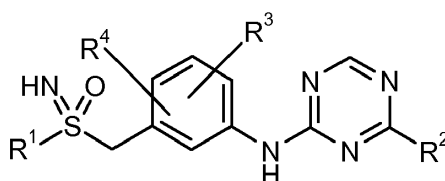
a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809

b) J.E.G. Kemp et al, Tet. Lett. 1979, 39, 3785

5 c) M.R. Loso et al, publicación de patente US US2007/0203191.

La preparación de compuestos de fórmula general (19) se describe más abajo en el contexto de la descripción del Esquema 3 de síntesis. Los compuestos de fórmula general (1a) o (1b) se pueden preparar de forma análoga.

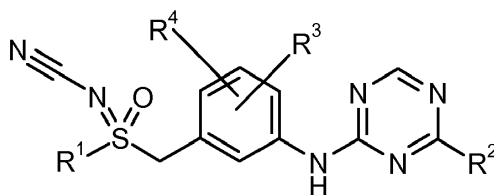
La invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (1a) o (1b), en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (idénticos a la sulfoximas de fórmula (6)),



10

6 (fórmula (I), $R^5 = H$)

método en el cual el grupo N-ciano del compuesto de fórmula (20)



20

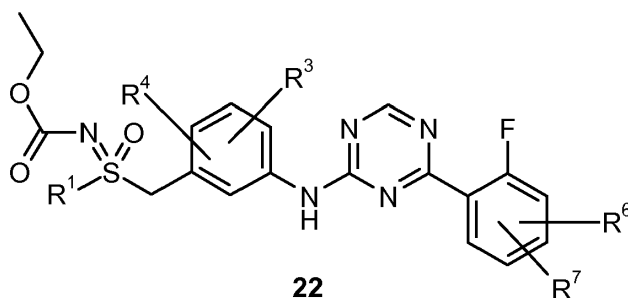
en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) o (1a) o (1b),

15 se convierte con el tratamiento con TFAA en la N-trifluoroacetilsulfoximina correspondiente, la cual se convierte mediante metanolisis en el compuesto de fórmula general (I) o (1a) o (1b) según la invención, en la que R^5 es un grupo hidrógeno, y los compuestos resultantes (compuestos de fórmula general (6)) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

20 La preparación de compuestos de fórmula general (6) a partir de compuestos de fórmula general (20) se describe con más detalle a continuación en el contexto de la descripción del Esquema 3 de síntesis.

Esquema 4:

25 La invención se refiere además a un método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (1a) o (1b) según la presente invención, en la que R^5 es un átomo de hidrógeno (idéntico a las sulfoximas no protegidas en N de fórmula (6) mostradas anteriormente), método en el cual un compuesto de fórmula (22)



22

en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (1a) o (1b) según la invención,

se solubiliza en un alcohol R^8-OH ,

en el que R^8 es como se define para los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención y se hace reaccionar con al menos dos equivalentes de hidruro de metal alcalino,

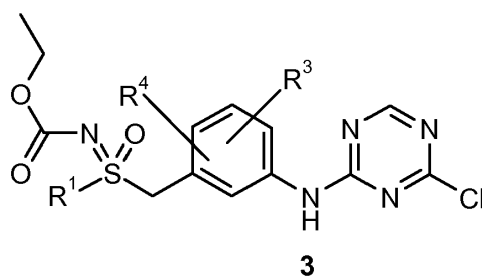
proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención, en la que R^5 es un átomo de hidrógeno, y

- 5 los compuestos resultantes (las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6)) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La reacción se puede llevar a cabo con hidruro de potasio o hidruro de sodio. Preferiblemente, se lleva a cabo con hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan desde 40°C hasta el punto de ebullición del alcohol R^8 -OH, preferiblemente a 50°C hasta 70°C. La reacción está terminada preferiblemente después de 10 a 100 horas de tiempo de reacción.

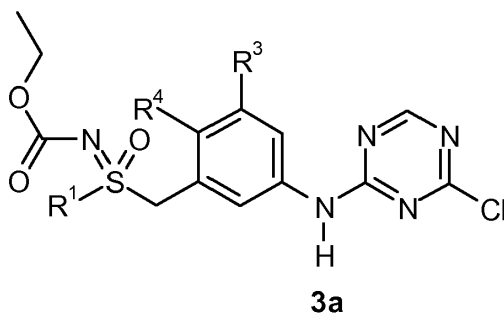
La preparación de compuestos de fórmula general (22) se describe más abajo en el contexto de la descripción del Esquema 4 de síntesis. Los compuestos de fórmula general (Ia) y (Ib) se pueden preparar de forma análoga.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos intermedios de fórmula general (3)



15

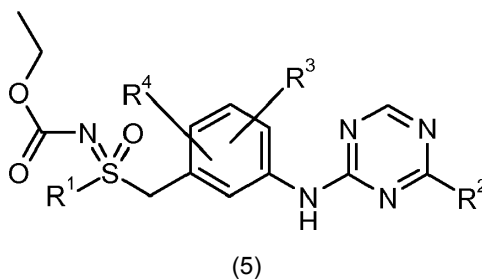
o de fórmula general (3a)



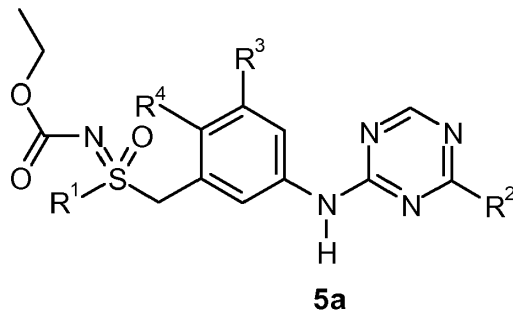
en la que

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

- 20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (5)



o de fórmula general (5a)

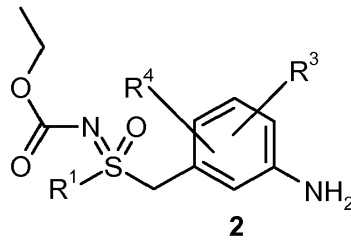


en la que

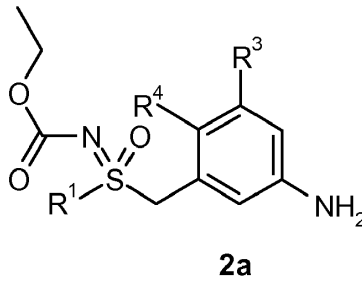
R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (2)

5



o de fórmula general (2a)

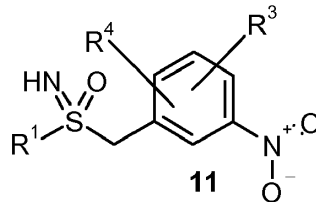


en la que

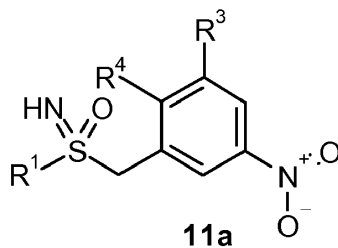
R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

10

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (11)



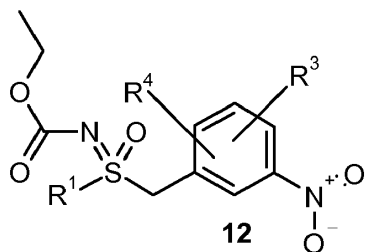
o de fórmula general (11a)



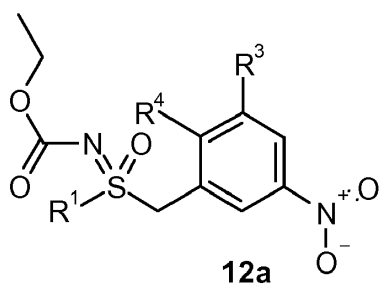
en la que

R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (12)



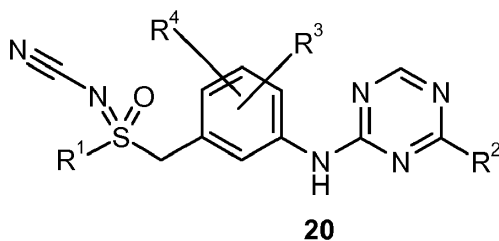
5 o de fórmula general (12a)



en la que

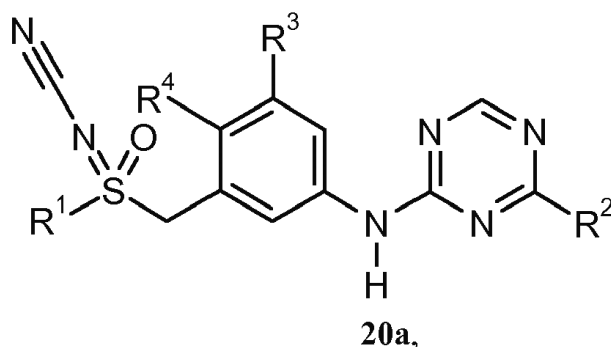
R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

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



10

o de fórmula general (20a)



en la que

R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención.

15 Los compuestos según la invención muestran un espectro farmacológico y farmacocinético de acción valioso que no se podría haber predicho.

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

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

5 La actividad farmacéutica de los compuestos según la invención se puede explicar mediante su acción como inhibidores de CDK9. De este modo, los compuestos según la fórmula general (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan como inhibidores para CDK9.

Además, los compuestos según la invención muestran una potencia particularmente elevada (demostrada mediante un valor bajo de IC_{50} en el ensayo de CDK9/CycT1) para inhibir la actividad de CDK9.

10 En el contexto de la presente invención, el valor de IC_{50} con respecto a CDK9 se puede determinar mediante métodos descritos en la sección de métodos más abajo. Preferiblemente, se determina según el Método 1. ("ensayo de cinasa CDK9/CycT1") descrito en la sección de Materiales y Método más abajo.

15 Sorprendentemente, resulta que los compuestos según la fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, inhiben selectivamente CDK9 en comparación con otras proteína cinasas dependientes de ciclinas, preferiblemente en comparación con CDK2. De este modo, los compuestos según la fórmula general (I) o (Ia) o (Ib), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan preferiblemente como inhibidores selectivos para CDK9.

20 Los compuestos de la presente invención según la fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) muestran una inhibición de CDK9 significativamente más potente que la inhibición de CDK2. Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una relación $CDK2 IC_{50}/CDK9 IC_{50}$ de más de 40, preferiblemente de más de 55, e incluso más preferiblemente de más de 70. La $CDK9 IC_{50}$ se determina según el Método 1., la $CDK2 IC_{50}$ según el Método 2., ambos descritos con más detalle en la sección de Materiales y Método más abajo.

En el contexto de la presente invención, el valor de IC_{50} con respecto a CDK2 se puede determinar mediante los métodos descritos en la sección de métodos más abajo. Preferiblemente, se determina según el Método 2. ("ensayo de cinasa CDK2/CycE") descrito en la sección de Materiales y Método más abajo.

25 Además, los compuestos de la presente invención según la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) median una actividad antiproliferativa sorprendentemente potente en estirpes celulares tumorales tales como HeLa y/o DU145. En el contexto de la presente invención, los valores de IC_{50} de los compuestos con respecto a estas estirpes celulares se determina preferiblemente según el Método 3. ("Ensayo de proliferación") descrito en la sección de Materiales y Método más abajo.

30 Además, los compuestos preferidos de la presente invención según la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) muestran sorprendentemente una mayor solubilidad en agua a pH 6,5 en comparación con los compuestos descritos en la técnica anterior.

35 En el contexto de la presente invención, la solubilidad en agua a pH 6,5 se determina preferiblemente según el Método 4. ("Ensayo de solubilidad en matraz de agitación en equilibrio") descrito en la sección de Materiales y Método más abajo.

40 Además, los compuestos de la presente invención según la fórmula (I) o (Ia) o (Ib) no muestran inhibición significativa de anhidrasa carbónica 1 o 2 (valores de IC_{50} de más de 10 μM), y por lo tanto muestran un perfil mejorado de efectos secundarios en comparación con aquellos inhibidores de CDK descritos en la técnica anterior que contienen un grupo sulfonamida, que inhiben anhidrasa carbónica 1 o 2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de la anhidrasa carbónica 1 y 2 se determina preferiblemente según el Método 5. ("Ensayo de anhidrasa carbónica") descrito en la sección de Materiales y Método más abajo.

45 Una materia objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, preferiblemente de trastornos relacionados con o mediados por la actividad de CDK9, en particular de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares, más preferiblemente de trastornos hiperproliferativos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir la actividad o expresión de CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) sean valiosos como agentes terapéuticos.

50 En consecuencia, en otra realización, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con o mediados por la actividad de CDK9 en un paciente que necesite de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) como se define anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos relacionados con la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferiblemente trastornos hiperproliferativos, particularmente cáncer.

El término “tratar” o “tratamiento”, como se señala a lo largo de este documento, se usa de forma convencional, por ejemplo el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

5 El término “sujeto” o “paciente” incluye organismos que son capaces de sufrir un trastorno proliferativo celular o un trastorno asociado con muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente, o que de otro modo se podrían beneficiar de la administración de un compuesto de la invención, tal como un ser humano y animales no humanos. Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que sufren o tienen tendencia a sufrir un trastorno proliferativo celular o estado asociado, como se describe aquí. La expresión “animales no humanos” incluye vertebrados, por ejemplo mamíferos, tales como primates no humanos, oveja, vaca, perro, gato y roedores, por ejemplo ratones, y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.

10 La expresión “trastornos relacionados con o mediados por CDK9” debe incluir enfermedades asociadas con o que implican actividad de CDK9, por ejemplo la hiperactividad de CDK9, y estados que acompañan a estas enfermedades. Los ejemplos de “trastornos relacionados con o mediados con CDK9” incluyen trastornos que resultan de una mayor actividad de CDK9 debido a mutaciones en genes que regulan la actividad de CDK9, tales como LARP7, HEXIM1/2 o ARNnp 7sk, o trastornos que resultan de una mayor actividad de CDK9 debido a la activación del complejo de CDK9/ciclina T/ARN polimerasa II mediante proteínas víricas tales como HIV-TAT o HTLV-TAX, o trastornos que resultan de una mayor actividad de CDK9 debido a activación de rutas de señalización mitogénicas.

15 La expresión “hiperactividad de CDK9” se refiere a una mayor actividad enzimática de CDK9 en comparación con células normales no enfermas, o se refiere a una mayor actividad de CDK9 que conduce a proliferación celular indeseada, o a muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente, o a mutaciones que conducen a la activación constitutiva de CDK9.

20 La expresión “trastorno hiperproliferativo” incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula, e incluye trastornos que implican muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este método comprende administrar a un sujeto que lo necesite, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

25 Los trastornos hiperproliferativos en el contexto de esta invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad renal poliquística, hiperplasia de próstata benigna (BPH), y tumores sólidos, tales como cánceres de la mama, del aparato respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas, y leucemias.

30 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma canalicular invasivo, carcinoma lobulillar invasivo, carcinoma canalicular *in situ*, y carcinoma lobulillar *in situ*. Carcinoma mamario canino o felino.

35 Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma pulmonar microcítico y macrocítico, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco encefálico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

40 Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

45 Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero no se limitan a, cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivares. Adenocarcinomas de la glándula anal, tumores de mastocitos.

50 Los tumores del aparato urinario incluyen, pero no se limitan a, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral, y renal papilar hereditario y esporádico.

Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a, melanoma y retinoblastoma intraocular.

55 Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células de Merkel, y cáncer de piel no melanómico. Tumores de mastocitos.

5 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral, y de célula escamosa. Melanoma oral. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomyosarcoma. Histiocitosis maligno, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomyosarcoma.

10 Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de célula pilosa.

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

20 Otras afecciones en seres humanos u otros mamíferos que se pueden tratar mediante la administración de un compuesto de la presente invención incluyen el crecimiento tumoral, la retinopatía, incluida la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de la vena retiniana, la retinopatía del prematuro y la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumatoide, la psoriasis y los trastornos bulbosos asociados con la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo el penfigoide bulboso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

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

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

30 En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos según la invención se usan en un método para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, en particular enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyendo enfermedades oportunistas, son causadas por retrovirus, hepadnavirus, virus del herpes, flaviviridae, y/o adenovirus. En una realización preferida adicional de este método, los retrovirus se seleccionan de lentivirus u oncorretrovirus, en los que el lentivirus se selecciona del grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferiblemente VIH-1 o VIH-2, y en los que el oncorretrovirus se selecciona del grupo que consiste en: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una realización preferida
35 adicional de este método, el hepadnavirus se selecciona de HBV, GSHV o WHV, preferiblemente HBV, el virus del herpes se selecciona del grupo que comprende: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8, preferiblemente HCMV, y el flaviviridae se selecciona de HCV, Nilo del oeste o fiebre amarilla.

40 Los compuestos según la fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) también son útiles para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, cardiopatía congénita del adulto, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, aneurisma aórtico, arritmia, displasia arritmogénica del ventrículo derecho, arteriosclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación auricular, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, miocardiopatía congestiva, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva, prevención de la enfermedad cardiovascular, estenosis de la carótida, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo
45 de Eisenmenger, embolia grasa, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, cardiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades de la válvula cardíaca, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo derecho, síndrome de hemicardio izquierdo hipoplásico, hipotensión, claudicación intermitente, cardiopatía isquémica, síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de QT largo, prolapso de la válvula mitral, enfermedad de moyamoya, síndrome mucocutáneo ganglionar, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, miocarditis, pericarditis, insuficiencia venosa periférica, flebitis, panarteritis nudosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, restenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, trombovasculitis
50 obliterante, trombosis, tromboembolia, atresia tricuspídea, venas varicosas, vasculopatías, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, insuficiencia venosa periférica, venas varicosas y úlceras de las piernas, trombosis de venas profundas, síndrome de Wolff Parkinson-White.

Se prefieren hipertrofia cardíaca, cardiopatía congénita del adulto, aneurismas, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de la enfermedad cardiovascular, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, restenosis, estenosis, trombosis y arteriosclerosis.

5 Una materia objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados anteriormente.

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

10 Una materia objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente.

Una materia objeto adicional de la presente invención es un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad eficaz de los compuestos según la invención.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere a combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención en combinación con al menos uno o más ingredientes activos adicionales.

20 Como se usa aquí, la expresión "combinación farmacéutica" se refiere a una combinación de al menos un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) o (Ib) según la invención como ingrediente activo junto con al menos algún otro ingrediente activo, con o sin ingredientes adicionales, vehículos, diluyentes y/o disolventes.

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

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

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

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

35 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, concurrentemente) o a tiempos separadamente escalonados (por ejemplo, secuencialmente).

40 En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una combinación fija o por separado con otros agentes antitumorales tales como agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes de terapia hormonal, inhibidores de topoisomerasas, derivados de camptotecina, inhibidores de cinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos antiangiogénicos, y otros fármacos antitumorales. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención:

45 • los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apacicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;

50 • los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina,

- eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- 5 • los agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y agentes antiprogesterona, y combinaciones de los mismos;
- 10 • las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- 15 • los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido, y combinaciones de los mismos;
- 20 • las sustancias inmunológicas incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes potenciadores inmunitarios tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargamostim, tasonermin, tecleucina, timalfasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab y Provenge; vacuna contra el melanoma Merial
- 25 • los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlas para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 30 • los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtida, combretastatina, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukraina, y vitaxina;
- los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- inhibidores de VEGF, tales como, por ejemplo, DAST bevacizumab, sunitinib, recentina, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab; Palladia
- 35 • inhibidores de EGFR (HER1), tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- inhibidores de HER2, tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- inhibidores de mTOR, tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/rapamicina y everolimus;
- inhibidores de c-Met;
- 40 • inhibidores de PI3K y AKT;
- inhibidores de CDK, tales como roscovitina y flavopiridol;
- inhibidores de los puntos de control del ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, Hesperadina), inhibidores de la cinasa del punto de control, e inhibidores de KSP;
- 45 • inhibidores de HDAC, tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- inhibidores de HSP90 y HSP70;
- inhibidores del proteasoma, tales como bortezomib y carfilzomib;
- inhibidores de serina/treonina cinasas, incluyendo inhibidores de MEK (tales como, por ejemplo, RDEA 119) e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
- 50 • inhibidores de farnesil transferasa, tales como, por ejemplo, tipifarnib;

- inhibidores de tirosina cinasas, incluyendo, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit; Palladia, masitinib
- 5
- agonistas del receptor de vitamina D;
 - inhibidores de la proteína Bcl-2, tales como obatoclax, oblimersen sodio, y gossypol;
 - agrupamiento de 20 antagonistas de receptores de la diferenciación, tales como, por ejemplo, rituximab;
 - inhibidores de ribonucleótido reductasa, tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- 10
- agonistas del receptor 1 de ligando inductor de apoptosis y necrosis tumoral, tales como, por ejemplo, mapatumumab;
 - antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina, tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprode, hidrocloreto de palonosetrón, granisetron, Zindol, y AB-1001;
 - inhibidores de integrinas, incluyendo inhibidores de integrina alfa5-beta tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab, y endostatina;
- 15
- antagonistas de receptor de andrógenos, incluyendo, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona, y nilutamida;
 - inhibidores de aromatasas, tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida, y formestano;
- 20
- inhibidores de metaloproteinasas de la matriz;
 - otros agentes antineoplásicos, incluyendo, por ejemplo, alitretinoína, ampligén, atrasentán bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina, y tretinoína.
- 25
- Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

En una realización adicional de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación fija o por separado con uno o más ingredientes activos, tales como:

- 30
- 1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucin diftiox, denosumab, deslorrelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecán, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliesterol, polisacárido-K, porfimer sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, sodio glicididazol, sorafenib, estreptoocina, sunitinib,
- 40
- 45
- 50

5 talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tloguanina, tocilizumab, topotecán, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorrelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

- 10 (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o incluso eliminar el tumor, en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que es bien tolerado en el paciente con menores complicaciones farmacológicas nocivas que las observadas con quimioterapias con un solo agente y otras terapias combinadas determinadas,
- 15 (4) proporcionar un tratamiento para un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más prolongado entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos estándar,
- 20 (7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o
- (8) producir resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagónicos.

25 Además, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) o (Ib) se pueden utilizar, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrones de referencia analíticos, y similares, que son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, se pueden administrar de una forma adecuada, tal como, por ejemplo, mediante la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como un implante o endoprótesis.

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

Adecuadas para la administración oral son las formas de administración que funcionan como se describe en la técnica anterior y suministran los compuestos según la invención rápidamente y/o en forma modificada, que comprenden los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (revestidos o no revestidos, por ejemplo comprimidos provistos de revestimientos entéricos o revestimientos cuya disolución se retrasa o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral, o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, peletes, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

40 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosamente, intraarterialmente, intracardiamente, intraespinalmente o intralumbarmente) o con inclusión de absorción (por ejemplo intramuscularmente, subcutáneamente, intracutáneamente, percutáneamente o intraperitonealmente). Las formas de administración adecuadas para la para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

45 Los ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales/disoluciones/pulverizaciones; comprimidos a administrar lingualmente, sublingualmente o bucalmente, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos u oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como emplastos, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis.

50 Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de administración señaladas. Esto puede tener lugar de una manera conocida por se mezclando con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa,

manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y agentes que enmascaran el sabor y/u olor.

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

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como sustancias farmacéuticas, a seres humanos o animales, se pueden administrar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1% a 99,5% (más preferiblemente 0,5% a 90%) de ingrediente activo en combinación con uno o más adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.

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

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

20 Materiales y métodos:

Los datos de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, excepto que se indique de otro modo; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y los datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

25 Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se dan como valores promedio o como valores de la mediana, en los que

- el valor promedio, también denominado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor de la mediana representa el número central del grupo de valores cuando se disponen en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.
- Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

35 Las propiedades farmacológicas y fisicoquímicas in vitro de los compuestos se pueden determinar según los siguientes ensayos y métodos.

1. Ensayo de cinasa CDK9/CycT1:

La actividad inhibidora de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de CDK9/CycT1 como se describe en los siguientes párrafos:

40 CDK9 y CycT1 humanas etiquetadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron de Invitrogen (n° de Cat. PV4131). 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 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 0,01% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min. a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min. a 22°C. La concentración de CDK9/CycT1 se

ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió apropiadamente para tener al ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, nº de producto AD0077]) en una disolución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo sin enzima = 100% de inhibición). Habitualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución preparada separadamente antes del ensayo al nivel de las disoluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración, y los valores de IC50 se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

2. Ensayo de cinasa CDK2/CycE:

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

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 Glutaciona-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 adquirió por ejemplo de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una disolución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una disolución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl₂, 1,0 mM de ditiotretol, 0,1 mM de orto-vanadato de sodio, 0,01% (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min. a 22°C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una disolución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,25 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min. a 22°C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió apropiadamente para tener al ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una disolución de reactivos de detección de TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, nº de producto AD0077]) en una disolución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, 0,2% (p/v) de seroalbúmina bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22°C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Subsiguientemente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición, todos los otros componentes del ensayo sin enzima = 100% de inhibición). Habitualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución preparada separadamente antes del ensayo al nivel de las disoluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración, y los valores de IC50 se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros.

3. Ensayo de proliferación:

Células tumorales cultivadas NCI-H460, células de carcinoma pulmonar no microcítico humanas, ATCC HTB-177; DU145, células de carcinoma de próstata humanas independientes de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello uterino humanas, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de

5 cuello uterino humanas resistentes a múltiples fármacos, EPO-GmbH, Berlín; células de tumor de cuello uterino humanas HeLa, ATCC CCL-2; carcinoma colorrectal humano Caco-2, ATCC HTB-37; células de melanoma de ratón B16F10, ATCC CRL-6475) se colocaron en placas a una densidad de 5000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), 1500 células/pocillo (Caco-2), o 1000 células/pocillo (B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 μ l de su medio de crecimiento respectivo suplementado con 10% de suero fetal de ternera. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase más abajo), mientras que el medio de las otras placas se sustituyó por medio de cultivo reciente (200 μ l), al que se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,001-10 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con violeta de cristal: las células se fijaron añadiendo 20 μ l/punto de medida de una disolución al 11% de aldehído glutárico durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado con agua de las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto de medida de una disolución al 0,1% de violeta de cristal (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado con agua de las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 μ l/punto de medida de una disolución al 10% de ácido acético. La absorbancia se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio de número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos con respecto a los valores de absorbancia de la placa de punto cero (= 0%) y la absorbancia de las células no tratadas (0 μ M) (= 100%). Los valores de IC50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

20 4. Ensayo de solubilidad en matraz de agitación en equilibrio:

La solubilidad termodinámica de compuestos en agua se determinó mediante un método de matraz de agitación en equilibrio (véase por ejemplo: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Se preparó una disolución saturada del fármaco, y la disolución se mezcló durante 24 h para asegurarse de que se alcanzó el equilibrio. La disolución se centrifugó para eliminar la fracción insoluble, y la concentración del compuesto en disolución se determinó usando una curva de calibración patrón.

30 Para preparar la muestra, se pesaron 2 mg de compuesto sólido en un vial de vidrio de 4 ml. Se añadió 1 ml de tampón de fosfato pH 6,5. La suspensión se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La disolución se centrifugó después. Para preparar la muestra para la calibración patrón, se disolvieron 2 mg de muestra sólida en 30 ml de acetonitrilo. Después del tratamiento con ultrasonidos, la disolución se diluyó con agua hasta 50 ml. La muestra y los patrones se cuantificaron mediante HPLC con detección de UV. Para cada muestra, se obtuvieron dos volúmenes de inyección (5 y 50 μ l) por triplicado. Para el patrón, se obtuvieron tres volúmenes de inyección (5 μ l, 10 μ l y 20 μ l).

Condiciones cromatográficas:

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

Volumen de inyección: Muestra: 3 x 5 μ l y 3 x 50 μ l

Patrón: 5 μ l, 10 μ l, 20 μ l

Caudal: 1,5 ml/min.

Fase móvil: gradiente ácido:

A: Agua/0,01% de TFA

B: Acetonitrilo/0,01% de TFA

0 min. → 95% A 5% B

0-3 min. → 35% A 65% B, gradiente lineal

3-5 min. → 35% A 65% B, isocrático

5-6 min. → 95% A 5% B, isocrático

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

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

5. Ensayo de anhidrasa carbónica

5 El principio del ensayo se basa en la hidrólisis de acetato de 4-nitrofenilo por anhidrasas carbónicas (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), con determinación fotométrica subsiguiente del producto colorante 4-nitrofenolato a 400 nm por medio de un fotómetro espectral de 96 canales.

10 Se pipetearon dos microl de los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO (concentración final 100 veces), en un intervalo de concentraciones de 0,03-10 micromoles/l (final), como cuadruplicados en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 orificios. Los pocillos que contenían el disolvente sin compuestos de ensayo se usaron como valores de referencia (1. Pocillos sin anhidrasa carbónica para la corrección de la hidrólisis no enzimática del sustrato, y 2. Pocillos con anhidrasa carbónica para determinar la actividad de la enzima no inhibida).

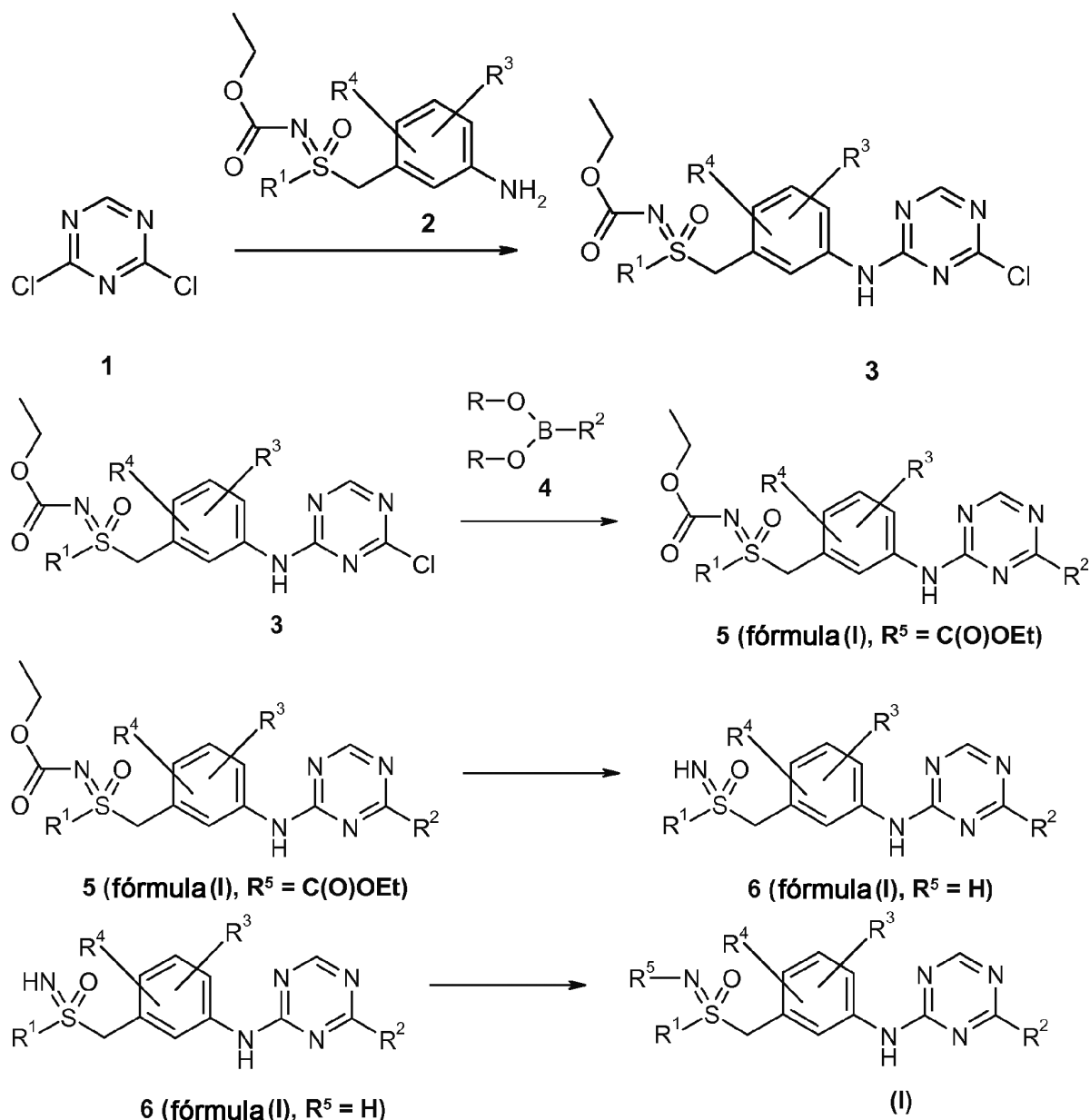
15 Se pipetearon en los pocillos de la placa de microtitulación 188 microl de tampón de ensayo (10 milimoles/l de Tris/HCl, pH 7,4, 80 milimoles/l de NaCl), con o sin 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica 1 (= anhidrasa carbónica humana 1 (Sigma, #C4396)) a fin de determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica 1, o 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica 2 [= anhidrasa carbónica humana 2 (Sigma, #C6165)] para medir la inhibición de la anhidrasa carbónica 2. La reacción enzimática se inició mediante la adición de 10 microl de la disolución de sustrato (1 milimol/l de acetato de 4-nitrofenilo (Fluka #4602), disuelto en acetonitrilo anhidro (concentración final de sustrato: 50 micromoles/l). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La absorción se midió mediante fotometría a una longitud de onda de 400 nm. La inhibición de la enzima se calculó después de que los valores medidos se normalizaron a la absorción de las reacciones en los pocillos sin enzima (= 100% de inhibición) y a la absorción de reacciones en los pocillos con enzima no inhibida (= 0% de inhibición). Los valores de IC50 se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Ejemplos preparativos

Síntesis de compuestos

25 Las síntesis de las triazinas disustituidas de la invención según la presente invención se llevan a cabo preferiblemente según una de las secuencias sintéticas generales, mostradas en los esquemas 1, 2, 3 o 4 a continuación:

Esquema 1:



Esquema 1

En la primera etapa, 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1) se hace reaccionar con anilinas adecuadas (2) para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas (3) correspondientes. La reacción se lleva a cabo con un equivalente de la anilina (2) en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano, o un alcohol como isopropanol, o mezclas de tales disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C de tal manera que la mezcla de reacción se mantiene homogénea. Las condiciones preferidas usan una base adicional como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

En la segunda etapa, el intermedio 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (3) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico R²-B(OR)₂ (4) para dar compuestos de fórmula (5). El derivado de ácido borónico (4) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico (R = -CH(CH₃)₂), preferiblemente un éster derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃], o mediante catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, o mediante dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [Pd(dppf)Cl₂].

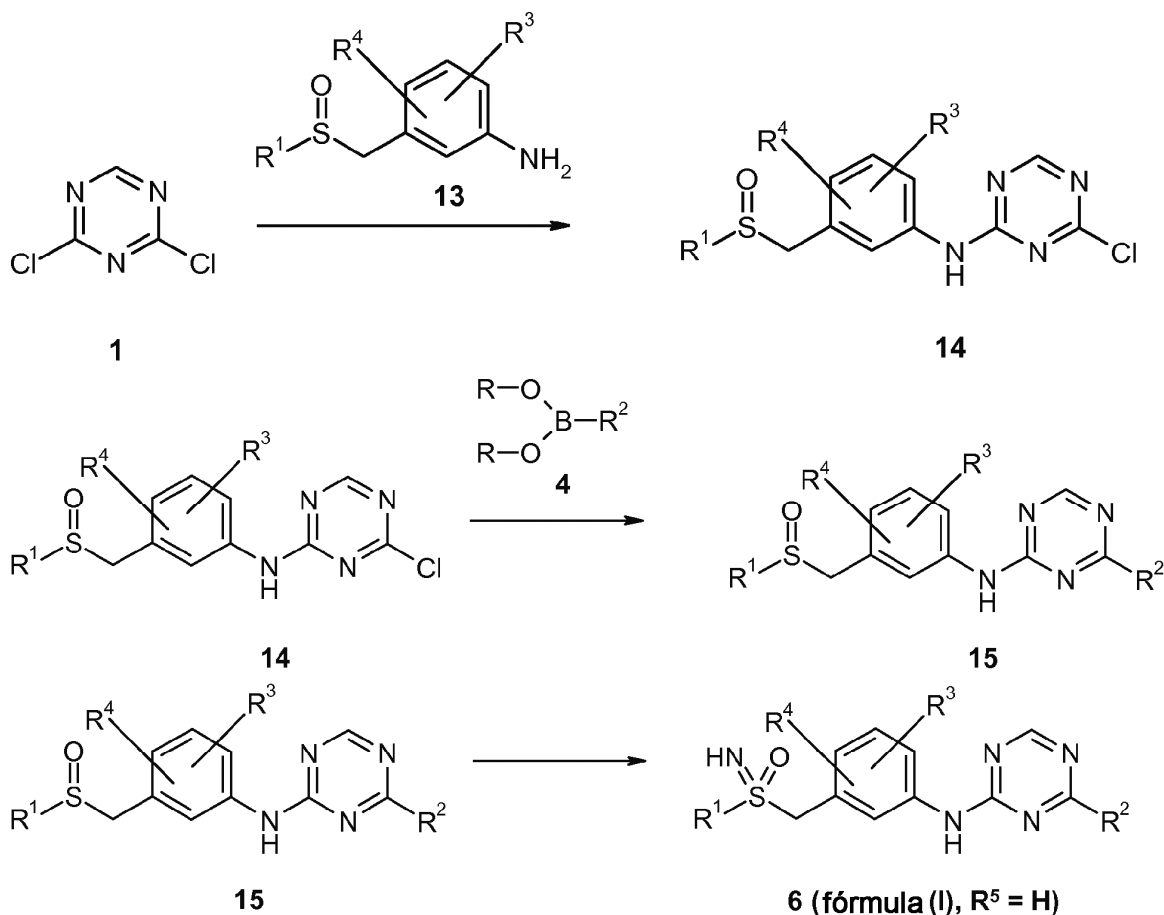
La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua, y en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

5 La desprotección de compuestos de fórmula (5) da las sulfoximinas no protegidas en N correspondientes de fórmula (6). La desprotección se lleva a cabo preferiblemente con etanolato de sodio en etanol a 60°C.

Las sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar para dar los derivados N-funcionalizados de fórmula (I).

Esquema 2

En el Esquema 2 se muestra otra ruta sintética hacia sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6).



Esquema 2

10 En la primera etapa, 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1) se hace reaccionar con anilinas adecuadas de fórmula (13) para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas correspondientes de fórmula (14). La reacción se lleva a cabo con un equivalente de la anilina (13) en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano, o un alcohol como isopropanol, o mezclas de tales disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C de tal manera que la mezcla de reacción se mantiene homogénea. Las condiciones preferidas usan una base adicional como trietilamina o N,N-diisopropiltilamina.

15 En la segunda etapa, la 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina intermedia de fórmula (14) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico R²-B(OR)₂ (4) para dar compuestos de fórmula (15). El derivado de ácido borónico (4) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico (R = -CH(CH₃)₂), preferiblemente un éster derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

20 La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd₂(dba)₃], o mediante

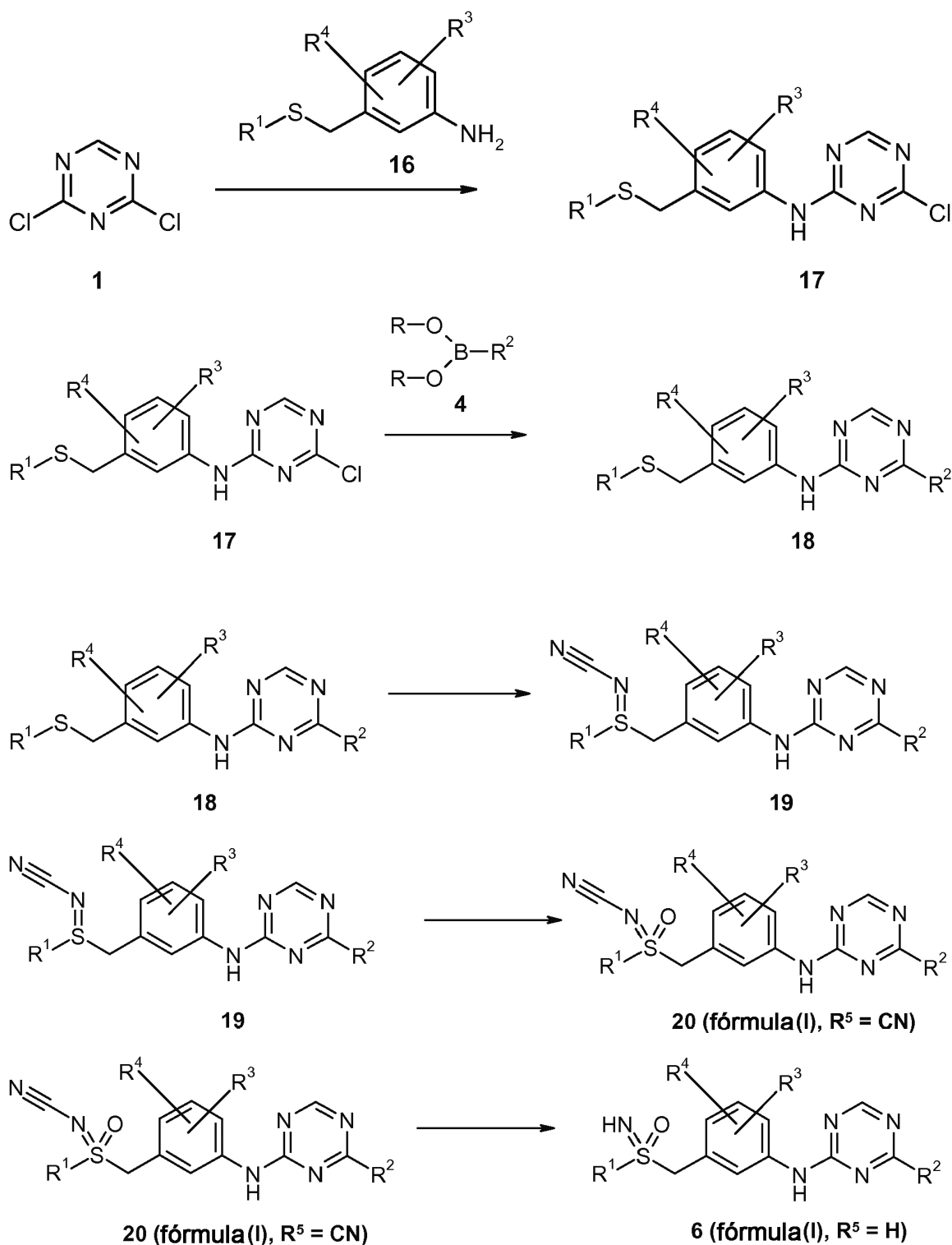
catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, o mediante dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [Pd(dppf)Cl₂].

5 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua, y en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

Finalmente, el compuesto de fórmula (15) se hace reaccionar con azida sódica en triclorometano y ácido sulfúrico a 45°C para dar la sulfoximina no protegida en N de fórmula (6) (véanse por ejemplo: a) H. R. Bentley et al, J. Chem. Soc. 1952, 1572; b) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; c) Satzinger et al, Angew. Chem. 1971, 83, 83).

10 Esquema 3

En el Esquema 3 se muestra otra ruta sintética hacia N-cianosulfoximinas de fórmula (20), que también se pueden convertir en sulfoximinas no protegidas de fórmula (6).



5

En la primera etapa, 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1) se hace reaccionar con anilinas adecuadas de fórmula (16) para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas correspondientes de fórmula (17). La reacción se lleva a cabo con un equivalente de la anilina de fórmula (2) en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano o un alcohol como isopropanol, o mezclas de tales disolventes. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura por debajo de 0°C de tal manera que la mezcla de reacción se mantiene homogénea. Las condiciones preferidas usan una base adicional como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

En la segunda etapa, la 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina intermedia de fórmula (17) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico $R^2-B(OR)_2$ (4) para dar compuestos de fórmula (18). El derivado de ácido borónico (4)

puede ser un ácido borónico ($R = -H$) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico ($R = -CH(CH_3)_2$), preferiblemente un éster derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

5 La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$, o mediante catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, o mediante dicloruro de $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$.

10 La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua, y en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

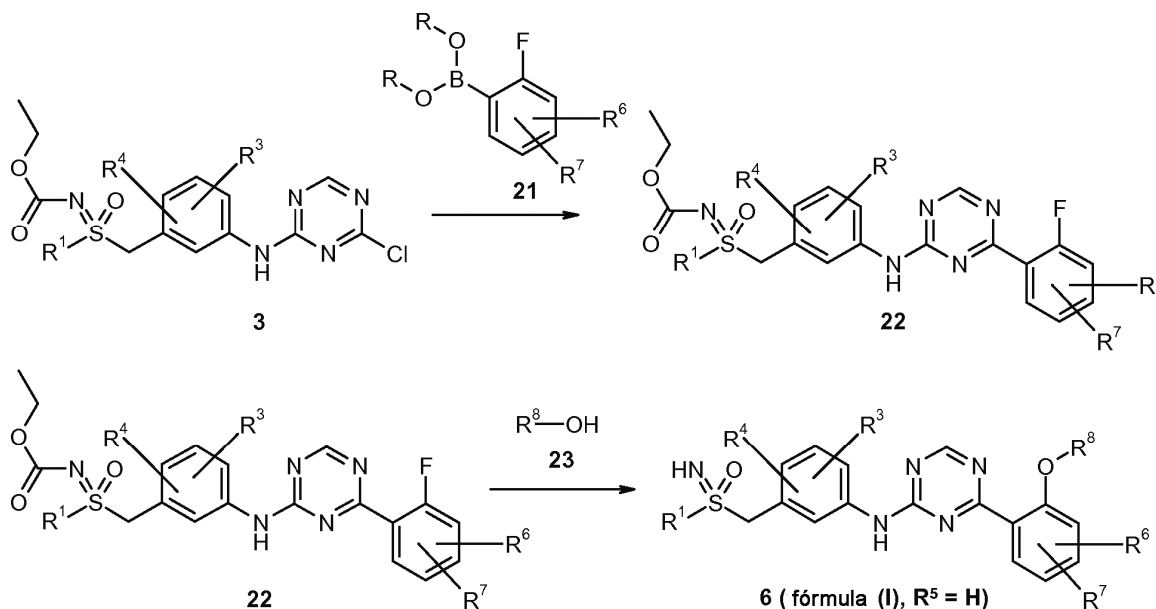
15 En la siguiente etapa, el sulfuro de fórmula (18) se hace reaccionar con amina de cianógeno como fuente de nitrógeno para dar la N-cianosulfilimina correspondiente de fórmula (19). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando NBS y terc-butóxido de potasio en metanol a temperatura ambiente (véase, por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809). Incluso es más preferido el uso de diacetato de yodobenceno en DCM a temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) J.M. Babcock, documento US 2009/0023782).

20 Finalmente, la N-cianosulfilimina de fórmula (19) se oxida a la N-cianosulfoximina correspondiente de fórmula (20). La reacción se lleva a cabo preferiblemente usando mCPBA y carbonato de potasio en etanol a temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809). Incluso es más preferido el uso de permanganato de potasio en acetona a 50°C (véase, por ejemplo: a) C. Bolm et al, Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 309).

El grupo N-ciano del compuesto (20) se escinde al tratarlo con TFAA, dando la N-trifluoroacetilsulfoximina correspondiente, que se convierte en la sulfoximina con NH libre de fórmula (6) mediante metanolisis del resto trifluoroacetilo (véase por ejemplo: C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9(19), 3809).

Esquema 4:

25 En el Esquema 4 se muestra otra ruta sintética hacia sulfoximinas no protegidas en N de fórmula (6).



Esquema 4

30 En la primera etapa, la 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina intermedia (3) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico orto-fluorado de fórmula (21) para dar un compuesto de fórmula (22). El derivado de ácido borónico de fórmula (21) puede ser un ácido borónico ($R = -H$) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico ($R = -CH(CH_3)_2$), preferiblemente un éster derivado de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

35 La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) $[Pd(PPh_3)_4]$, tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) $[Pd_2(dba)_3]$, o mediante catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$, acetato de paladio(II) y trifenilfosfina, o mediante dicloruro de $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio $[Pd(dppf)Cl_2]$.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua, y en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

- 5 En la segunda etapa, el orto-flúor del sustituyente en la posición 4 del compuesto de fórmula (22) se sustituye por un grupo alcoxi adecuado, -OR⁸. La reacción se lleva a cabo preferiblemente añadiendo al menos dos equivalentes de hidruro de sodio a una disolución de compuesto (22) en alcohol (23) para dar las sulfoximas no protegidas en N de fórmula (6) deseadas. Las reacciones se llevan a cabo a una temperatura de 60°C o en el intervalo de temperatura entre 50°C y 70°C.

Preparación de compuestos:

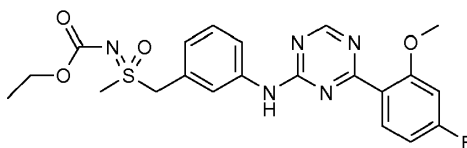
- 10 Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen son:

15 CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); DCM (diclorometano); DIPEA (di-isopropiltilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); eq (equivalente); ES (electropulverización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (isopropanol); mCPBA (ácido meta-cloroperoxibenzoico), MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), NMR (resonancia magnética nuclear); Pd(dppf)Cl₂ (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano); iPrOH (isopropanol); RT (temperatura ambiente); ac. sat. (acuoso saturado); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhidrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano).

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

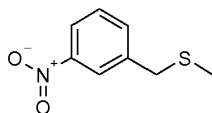
20 **Ejemplo 1:**

(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



Preparación del Intermedio 1.1:

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

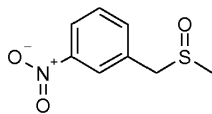


- 25 Se añadió metanotiolato de sodio (13,5 g; 192 mmoles) en dos porciones a una disolución agitada de 1-(cloro-metil)-3-nitrobenceno (30,0 g; 175 mmoles; Aldrich) en etanol (360 ml) a -15°C. El baño frío se eliminó, y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con salmuera, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron para dar el producto deseado (32,2 g) que se usó sin purificación adicional.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 1.2:

(rac)-1-[(Metilsulfinil)metil]-3-nitrobenceno



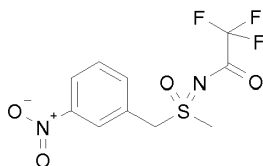
- 35 Se añadió cloruro de hierro(III) (0,55 g; 3,4 mmoles) a una disolución de 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno (21,6 g; 117,9 mmoles) en acetonitrilo (280 ml), y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido peryódico (28,8 g; 126,1 mmoles) con agitación en una porción, y la temperatura se mantuvo por debajo de 30°C mediante enfriamiento. El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de añadirlo a una disolución agitada de tiosulfato de sodio pentahidratado (163 g; 660 mmoles) en agua con hielo (1500 ml). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido, y se extrajo con THF (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/etanol 95:5) para dar el producto deseado (16,6 g; 83,1 mmoles).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

5 Preparación del Intermedio 1.3:

(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[metil(3-nitrobenzil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida

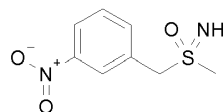


10 A una suspensión de (rac)-1-[(metilsulfinil)metil]-3-nitrobenzoceno (16,6 g; 83,1 mmoles), trifluoroacetamida (18,8 g; 166,1 mmoles), óxido de magnesio (13,4 g; 332,3 mmoles) y dímero de acetato de rodio (II) (1,7 g; 8,3 mmoles) en DCM (2290 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (40,1 g; 124,6 mmoles) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/etanol 97:3) para dar el producto deseado (25,6 g; 82,4 mmoles).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,36 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,28 (s, 3H).

15 Preparación del Intermedio 1.4:

(rac)-1-[(S-Metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobenzoceno

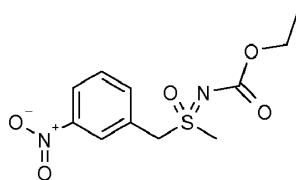


20 Se añadió carbonato de potasio (56,9 g; 411,8 mmoles) a una disolución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[metil(3-nitrobenzil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida (25,6 g; 82,4 mmoles) en metanol (1768 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de diluirlo con acetato de etilo y salmuera. Tras extraer con acetato de etilo (2x), las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (13,9 g; 65,1 mmoles).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66 (br, 1H).

25 Preparación del Intermedio 1.5:

(rac)-[Metil(3-nitrobenzil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo

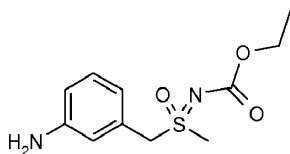


30 Se añadió clorocarbonato de etilo (8,1 ml; 84,6 mmoles) gota a gota a una disolución agitada de (rac)-1-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobenzoceno (13,9 g; 65,1 mmoles) en piridina (615 ml) a 0°C. El lote se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 24 horas, el lote se concentró, y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto deseado (19,7 g) que se usó sin purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, d_6 - CDCl_3 , 300K) δ = 8,30 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

35 Preparación del Intermedio 1.6:

(rac)-[(3-Aminobencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo

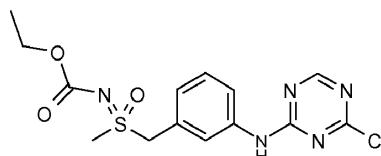


5 Se añadió una disolución de cloruro de titanio(III) (alrededor de 15% en alrededor de 10% ácido clorhídrico, 118 ml; Merck Schuchardt OHG) a una disolución agitada de (rac)-[metil(3-nitrobenzil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (5,0 g; 17,5 mmoles) en THF (220 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 18 horas. Añadiendo una disolución 2N de hidróxido de sodio, el valor del pH de la mezcla de reacción, que se enfrió con un baño de hielo, se elevó hasta 8. El lote se saturó con cloruro de sodio sólido, y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron para dar el producto deseado (4,2 g) que se usó sin purificación adicional.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 7,00 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 5,18 (br, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H). 1,13 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 1.7:

(rac)-[3-[(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]benzil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-carbamato de etilo:



15 Se añadió DIPEA (3,1 ml; 17,8 mmoles) a una disolución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1,34 g; 8,9 mmoles) en THF/i-PrOH (1:1; 18 ml) a -40°C. Después, se añadió una disolución de (rac)-[3-aminobenzil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (2,29 g; 8,9 mmoles) en THF/i-PrOH (1:1; 9 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 3 horas hasta 0°C. El lote se concentró para dar el producto bruto (4,9 g), que se usó sin purificación adicional.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm
Disolvente:	A1 = H2O + 0,1% de HCOOH
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch
	A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp
Retención:	0,88 min.

MS(ES+):	m/z = 370 [M+H]
----------	-----------------

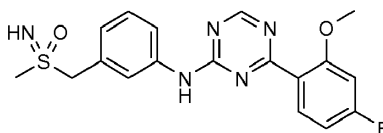
Preparación del producto final:

5 Un lote con (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto (400 mg), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (276 mg; 1,62 mmoles; Aldrich) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (187 mg; 0,16 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) y disolución 2M de potasio de carbonato (1,1 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 80 minutos a 100°C. Tras enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/etanol 95:5) para dar el producto deseado (178 mg; 0,39 mmoles).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



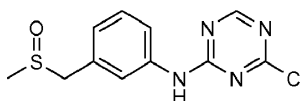
15 Una disolución 1,5M recientemente preparada de etanolato de sodio en etanol (2,9 ml; 4,35 mmoles) se añadió, en argón, a una disolución de (rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (500 mg; 1,09 mmoles) en etanol (18,5 ml). El lote se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió más disolución 1,5M de etanolato de sodio en etanol (2,9 ml; 4,35 mmoles), y el lote se agitó durante otras 5 horas a 60°C. Tras enfriar, el lote se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/etanol 9:1) para dar el producto deseado (378 mg; 0,98 mmoles).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Preparación alternativa del Ejemplo 2 ((rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina):

25 Preparación del Intermedio 2.1:

(rac)-4-Cloro-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



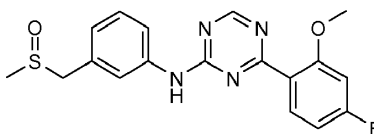
El Intermedio 2.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando (rac)-3-[(metilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm
Disolvente:	A2 = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.

Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	1,13 min.
MS(ES-):	m/z = 283 [M+H]

Preparación del Intermedio 2.2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



- 5 El Intermedio 2.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-4-cloro-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico bruto (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,49 (s, 3H).

Preparación del producto final

- 15 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (2,5 ml) gota a gota a un lote agitado de azida sódica (0,61 g; 9,4 mmoles) y ((rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (1,75 g; 4,7 mmoles) en triclorometano (8,0 ml) a 0°C. El lote se agitó durante 18 horas a 45°C. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, el lote se diluyó cuidadosamente con agua con hielo. El lote se diluyó adicionalmente con disolución saturada de cloruro de sodio y THF, antes de añadir bicarbonato de sodio sólido con agitación, para neutralizar el ácido. El lote se extrajo con THF (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para dar el producto deseado (1,79 g; 4,6 mmoles).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Ejemplo 3 y 4:

(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 1) y (+)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 2)

- 25 La (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (véase el ejemplo 2) se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm

Disolvente:	Hexano/etanol 60:40 + 0,1% de dietilamina		
Caudal:	40 ml/min.		
Disolución:	2600 mg/44 ml de EtOH/DMSO 2:1		
Inyección:	55 x 0,8 ml		
Temperatura:	RT		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	Índice de rotación óptica
Ejemplo 3 Enantiómero 1	13,4-15,6	98,3	-5,2° +/- 0,31° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C o 17,9° +/- 0,48° (c = 1,0000 g/100 ml de DMSO) 20°C
Ejemplo 4 Enantiómero 2	15,6-17,8	95,5	2,3° +/- 0,06° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C o -14,0° +/- 0,40° (c = 1,0000 g/100 ml de DMSO) 20°C

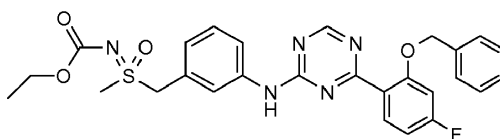
Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 1H).

Debido a su índice negativo de rotación óptica en cloroformo, el Enantiómero 1 también se denomina como (-)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina. El Enantiómero 2 también se denomina como (+)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina.

Ejemplo 5:

10 (rac)-[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino)bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido [2-(benciloxi)-4-fluorofenil]borónico (ABCR GmbH & Co. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

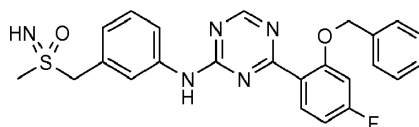
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B

Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 6:

- 5 (rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 6 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ejemplo 7 y 8:

(-)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 1) y (+)-4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (enantiómero 2)

- 15 La (rac)-4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Hexano/etanol 50:50 + 0,1% de dietilamina		
Caudal:	30 ml/min.		
Disolución:	52 mg/1,5 ml de EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 0,75 ml		
Temperatura:	RT		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	Índice de rotación óptica

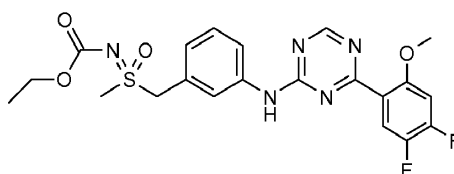
Ejemplo 7 Enantiómero 1	12,0-13,5	> 99,9	-7,1° +/- 0,11° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C
Ejemplo 8 Enantiómero 2	13,5-15,3	98,2	3,5° +/- 0,08° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 1H).

Ejemplo 9:

(rac)-[(3-[[4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

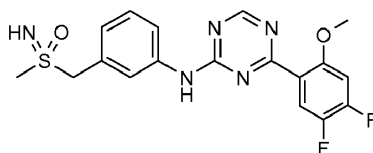


10 El Ejemplo 9 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[[3-[[4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 10:

15 (rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 10 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[(3-[[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

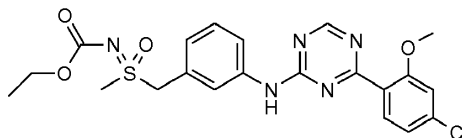
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 15% de B, 1-8 min. 15-60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Disolución:	48 mg/2 ml de DMSO

Inyección:	2 x 1 ml
Temperatura:	RT
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención	7,57 - 8,00 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 11:

- 5 (rac)-[3-[[4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 11 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[[4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-carbamato de etilo bruto y ácido (4-cloro-2-metoxifenil)borónico (ABCR GmbH & Co. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

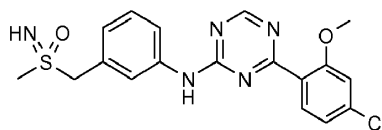
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (br, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 12:

(rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 12 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H). 2,39 (br, 1H).

Ejemplo 13 y 14:

Enantiómeros de 4-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil]-1,3,5-triazin-2-amina

10 La (rac)-4-(4-cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil]-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 20 mm
Disolvente:	Etanol/metanol 65:35 + 0,1% de DEA
Caudal:	12 ml/min.
Disolución:	34 mg/1,5 ml de MeOH/DMSO 2:1
Inyección:	5 x 0,3 ml
Temperatura:	RT
Detección:	MWD 254 nm

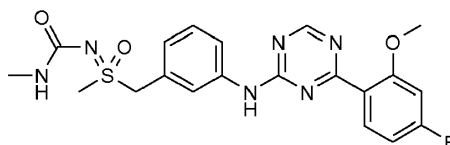
	Tiempo de retención en min.	pureza en %
Ejemplo 13 Enantiómero 1	7,8-8,4	> 99,9
Ejemplo 14 Enantiómero 2	8,4-9,4	>95 %

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (br, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (br, 1H).

Ejemplo 15:

(rac)-1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea



10 Se añadió isocianatometano (7,6 μl; 0,13 mmoles) a una disolución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmoles) en DMF (2,0 ml) y trietilamina (18,0 μl; 0,13 mmoles) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 5 horas antes de añadir más isocianatometano (3,8 μl; 0,07 mmoles). Tras 72 horas el lote se diluyó con bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (34 mg; 0,08 mmoles)

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
MS	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ejemplo 16 y 17:

(-)-1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea (enantiómero 1) y (+)-1-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea (enantiómero 2)

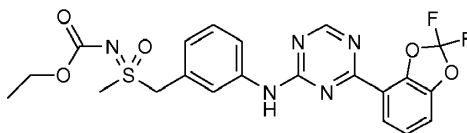
- 5 La (rac)-1-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il] amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]-3-metilurea se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IA 5 μ m 250 x 30 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50		
Caudal:	30 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	26 mg/1,5 ml de EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	1 x 1,5 ml		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	Índice de rotación óptica
Ejemplo 16 Enantiómero 1	27,5-35,5	98,9	-25,1° +/- 0,19° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C
Ejemplo 17 Enantiómero 2	37,0-50,3	99,2	18,7° +/- 0,10° (c = 1,0000 g/100 ml de CHCl ₃) 20°C

- 10 Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H). Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,04 (br, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ejemplo 18:

(rac)-[(3-[[4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)-óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo



- 15 El Ejemplo 18 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[(3-[[4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

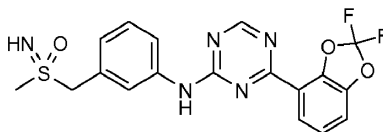
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm

Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 19:

- 5 (rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

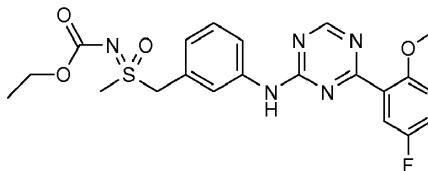


El Ejemplo 19 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[3-[[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,52 (br, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 4,44 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 20:

(rac)-[3-[[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



- 15 El Ejemplo 20 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

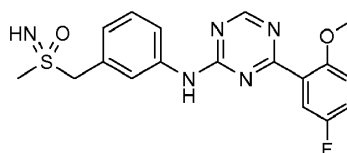
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo

Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,73 (br, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 21:

- 5 (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 21 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[(3-[[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 22 y 23:

Enantiómeros de 4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

- 15 La (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
Columna:	Chiralcel OJ-H 5 μm 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 + 0,1% de DEA		
Caudal:	16 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	57 mg/0,6 ml de EtOH/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 0,3 ml		
Detección:	MWD 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	

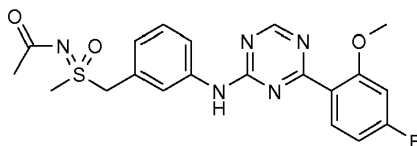
Ejemplo 22 Enantiómero 1	6,1 - 7,2	>99 %	
Ejemplo 23 Enantiómero 2	8,6 - 10,2	>99 %	

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 24:

(rac)-N-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida



10 Se añadió cloruro de acetilo (10,1 μl; 0,14 mmoles) a una disolución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmoles) en DCM (1,5 ml) y trietilamina (45,0 μl; 0,32 mmoles) a 0°C. Se retiró el baño de hielo, y el lote se agitó durante 23 horas antes de añadir más cloruro de acetilo (4,0 μl; 0,06 mmoles). Después de 24 horas se añadió más cloruro de acetilo (5,0 μl; 0,07 mmoles), y el lote se agitó durante 3 horas antes de diluirlo con agua, y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el

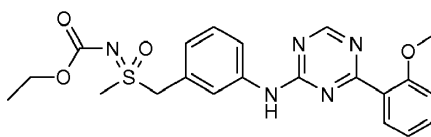
15 producto deseado (35 mg; 0,08 mmoles).

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 25:

20 (rac)-[(3-[[4-(2-Metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo



El Ejemplo 25 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil}(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

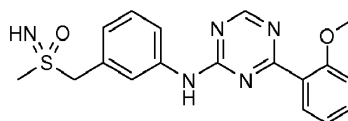
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 26:

(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10

El Ejemplo 26 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[3-[[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil}(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]-carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 27 y 28:

Enantiómeros de 4-(2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-4-(2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC
----------	--

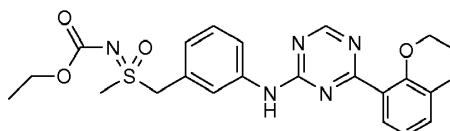
Columna:	Chiralcel OJ-H 5 μ m 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 + 0,1% de DEA		
Caudal:	16 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	59 mg/0,6 ml de EtOH		
Inyección:	2 x 0,3 ml		
Detección:	MWD 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 27 Enantiómero 1	11,7 - 12,2	>99 %	
Ejemplo 28 Enantiómero 2	7,5 - 7,9	>99 %	

Enantiómero 1: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 29:

(rac)-[[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo



10 El Ejemplo 29 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilborónico (Parkway Scientific LLC). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

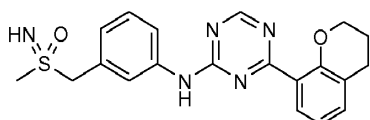
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H_2O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml

Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,30 (tr, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (tr, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 30:

- 5 (rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 30 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino; bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 31 y 32:

Enantiómeros de 4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

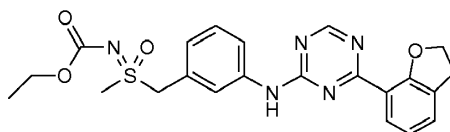
- 15 La (rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
Columna:	Chiralcel OJ-H 5 μm 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 + 0,1% de DEA		
Caudal:	16 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	46 mg/0,6 ml de MeOH		
Inyección:	2 x 0,3 ml		
Detección:	MWD 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 31 Enantiómero 1	7,0-8,1	>99 %	
Ejemplo 32 Enantiómero 2	10,0-11,3	>99 %	

- 20 Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H). Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,49 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (tr, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 33:

(rac)-[3-[[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo



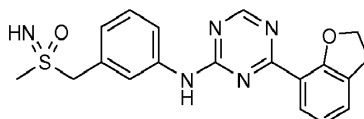
- 5 El Ejemplo 33 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)borónico (ChemBridge Corporation). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,80 (tr, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,29 (tr, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

10 Ejemplo 34:

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



- 15 El Ejemplo 34 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 35 y 36:

Enantiómeros de 4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

- 20 La (rac)-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

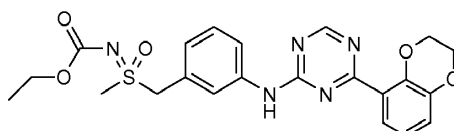
Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
Columna:	Chiralpak IA 5 μ m 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 + 0,1% de DEA		
Caudal:	15 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	74 mg/0,9 ml de DMSO		
Inyección:	3 x 0,3 ml		
Detección:	MWD 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 35 Enantiómero 1	9,1 - 10,5	>97 %	
Ejemplo 36 Enantiómero 2	10,8-15,8	>95 %	

Enantiómero 1: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

- 5 Enantiómero 2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,81 (tr, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,29 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 37:

- 10 (rac)-[3-[[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)-óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo

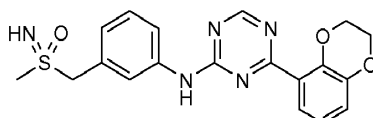


- 15 El Ejemplo 37 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando (rac)-[3-[[4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilborónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,17 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 38:

(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



- 20 El Ejemplo 38 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 39 y 40:

Enantiómeros de 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

- 5 La (rac)-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

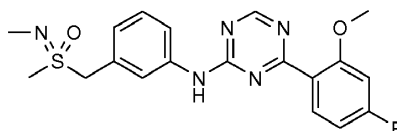
Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, Prep FC		
Columna:	Chiralcel OJ-H 5 μm 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 + 0,1% de DEA		
Caudal:	16 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	140 mg/1,5 ml de MeOH		
Inyección:	5 x 0,3 ml		
Detección:	MWD 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 39 Enantiómero 1	7,5 - 9,0	>99 %	
Ejemplo 40 Enantiómero 2	9,4-11,3	>98 %	

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

- 10 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,38 (m, 5H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 41:

(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



- 15 Se añadió formaldehído (17,9 μl; 0,65 mmoles) a una disolución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,13 mmoles) en ácido fórmico (1,0 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 80°C durante 24 horas. Tras enfriar, el lote se diluyó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (5 mg; 0,01 mmoles).
- 20

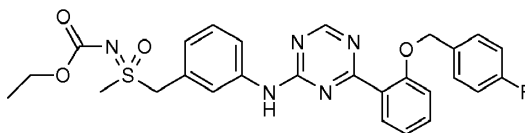
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃

	B = MeOH
Gradiente:	0-1 min. 15% de B, 1-8 min. 15-60% de B, 8-8,1 min. 60-100% de B, 8,1-10 min. 100% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	59 mg/4,5 ml de DMSO
Inyección:	9x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,6- 5,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Ejemplo 42:

- 5 (rac)-[3-[(4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo

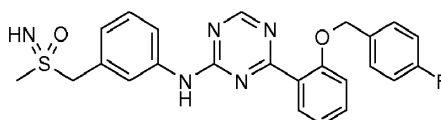


- 10 Un lote con (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo bruto (400 mg), ácido {2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (266 mg; 1,08 mmoles; Aldrich Chemical Company Inc.) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (132 mg; 0,16 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2,5 ml) y disolución 2M de carbonato de potasio (1,1 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 90 minutos a 100°C. Tras enfriar, el lote se diluyó con DCM. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/etanol 95:5) para dar el producto deseado (134 mg; 0,25 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

15 Ejemplo 43:

- (rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

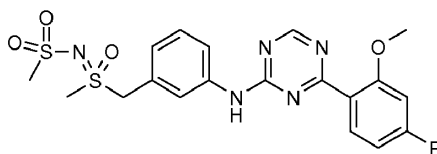


- 20 El Ejemplo 43 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[3-[(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,04 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,70 (s, 1H).

Ejemplo 44:

- (rac)-N-[(3-[(4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]metanosulfonamida



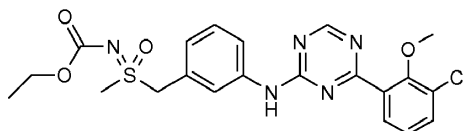
5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12,0 μ l; 0,16 mmoles) a una disolución de (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-
 10 [(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50,0 mg; 0,13 mmoles), trietilamina (21,6 μ l; 0,16 mmoles) y
 4-dimetilaminopiridina (1,6 mg; 0,01 mmoles) en DCM (2,0 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 23
 horas antes de añadir más cloruro de metanosulfonilo (8,0 μ l; 0,10 mmoles). Después de 23 horas, se añadió más
 cloruro de metanosulfonilo (8,0 μ l; 0,10 mmoles). Después de 24 horas, se añadió más cloruro de metanosulfonilo
 (12,0 μ l; 0,16 mmoles). Finalmente, después de 48 horas, se añadió más cloruro de metanosulfonilo (20,0 μ l; 0,26
 mmoles), y el lote se agitó durante otras 2 horas. El lote se diluyó con agua acuosa, y se extrajo con DCM (2x). Las
 fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó
 mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (21 mg; 0,05 mmoles).

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 45:

15 (rac)-[3-[[4-(3-Cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo



El Ejemplo 45 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-
 [3-[[4-(3-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (3-cloro-2-
 metoxifenil)borónico (Aalen Chemical Co., Ltd.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

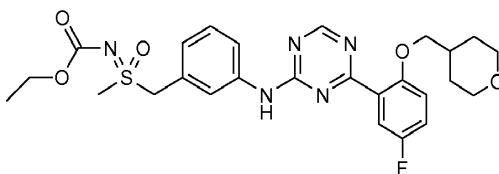
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm

Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 46:

- 5 (rac)-[[3-({4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]-amino)encil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



- 10 El Ejemplo 46 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-[[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]encil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-carbamato de etilo bruto y ácido [5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]borónico (FCH Group Company). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

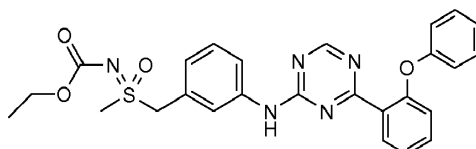
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm

MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
--

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,89 (br, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,02 (br, 1H), 1,64 (m, 4H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 47:

5 (rac)-[Metil(óxido)(3-[[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo



El Ejemplo 47 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-[[3-[[4-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-carbamato de etilo bruto y ácido (2-fenoxifenil)borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

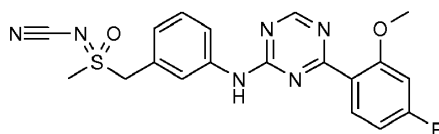
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

10

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,65 (br, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,09 (tr, 3H).

Ejemplo 48:

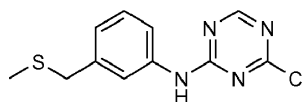
(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



15

Preparación del Intermedio 48.1:

4-Cloro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

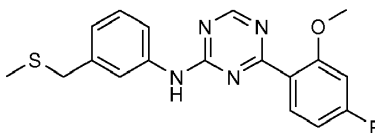


El Intermedio 48.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3-[(metilsulfanil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A2 = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000 BasicReport.flp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	1,13 min.
MS(ES-):	m/z = 268 [M+H]

5 Preparación del Intermedio 48.2:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

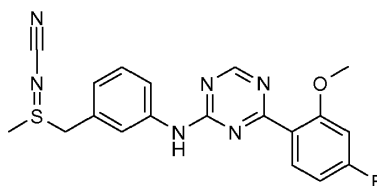


10 El Intermedio 48.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1, usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 48.3:

15 (rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



- 5 Se añadió 2-bromo-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (150 mg; 0,84 mmoles) a una disolución de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (200 mg; 0,56 mmoles), cianamida (31 mg; 0,73 mmoles) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (76 mg; 0,67 mmoles) en metanol (3,0 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 2 horas antes de diluirlo con disolución acuosa de tiosulfato de sodio, y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

Preparación del producto final:

- 15 Se añadieron carbonato de potasio (84 mg; 0,61 mmoles) y ácido 3-clorobenencarboxiperoico (75 mg; 0,30 mmoles) a una disolución agitada de (rac)-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (80 mg; 0,20 mmoles) en etanol (2,0 ml) a 0°C. Se retiró el baño de hielo, y el lote se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente. El lote se agitó durante 22 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con disolución acuosa de cloruro de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (2x) y DCM (1x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (10 mg; 0,03 mmoles).

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IA 5 µm 250 x 30 mm
Disolvente:	Metanol + 0,1% dietilamina
Caudal:	40 ml/min.

ES 2 549 529 T3

Temperatura:	RT
Disolución:	55 mg/2 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	4 x 0,5 ml
Detección:	UV 280 nm
Retención:	8,0 - 10,3 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Ejemplo 49 y 50:

- 5 Enantiómeros de [(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

La (rac)-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

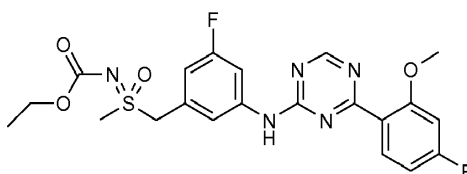
Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm		
Disolvente:	Etanol 100 (v/v)		
Caudal:	20 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	48 mg/1,2 ml de DCM/MeOH 1:1		
Inyección:	2 x 0,6 ml		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 49 Enantiómero 1	5,9	>99	
Ejemplo 50 Enantiómero 2	9,5	>99	

- 10 Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (s, 3H).

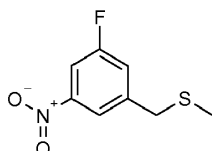
Ejemplo 51:

- 15 (rac)-[(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)-óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



Preparación del Intermedio 51.1:

1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno

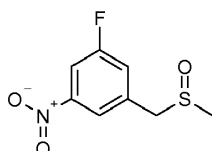


- 5 El Intermedio 51.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.1, usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenceno (Hansa Fine Chemicals GmbH).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,03 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 51.2:

(rac)-1-Fluoro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno

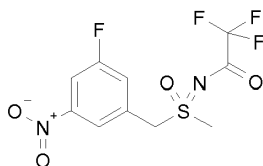


- 10 El Intermedio 51.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.2, usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,06 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 2,45 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 51.3:

- 15 (rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida

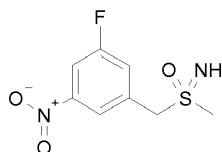


El Intermedio 51.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.3, usando (rac)-1-fluoro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,13 (m, 1H) 8,07 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,33 (s, 3H).

- 20 Preparación del Intermedio 51.4:

(rac)-1-Fluoro-3-[(S-metilsulfonimidol)metil]-5-nitrobenceno

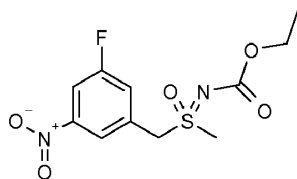


El Intermedio 51.4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.4, usando (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 51.5:

(rac)-[(3-Fluoro-5-nitrobenzil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo

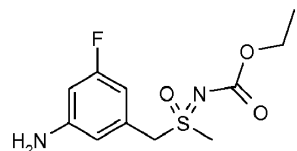


5 El Intermedio 51.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.5, usando (rac)-1-fluoro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-nitrobenzeno.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,759 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 51.6:

(rac)-[(3-Amino-5-fluorobencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo

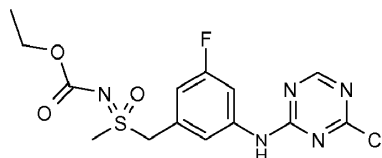


10 El Intermedio 51.6 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.6, usando (rac)-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,49 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 51.7:

15 (rac)-[[3-[(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluorobencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden] carbamato de etilo



El Intermedio 51.7 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando (rac)-[(3-amino-5-fluorobencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1mm
Disolvente:	A1 = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 μl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm \rightarrow Peaktable

ES 2 549 529 T3

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A1 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención:	0,94 min.
MS(ES+):	m/z = 388 [M+H]

Preparación del producto final:

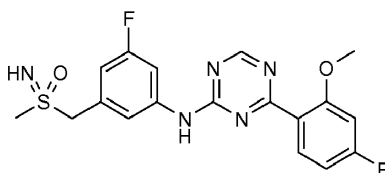
5 El Ejemplo 51 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-[[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluorobencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H2O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	664 mg/7 ml de acetona
Inyección:	7 x 1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	1,12 min.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (br, 1H), 8,00 (br, 1H), 7,48 (br, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,15 (tr, 3H).

Ejemplo 52:

10 (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 52 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[(3-fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

5 Ejemplo 53 y 54:

Enantiómeros de 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

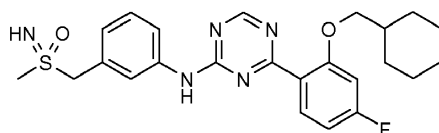
Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Hexano/etanol 70:30 (v/v)		
Caudal:	40 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución	1860 mg/10,8 ml de THF/DMSO 9:1		
Inyección	36 x 0,3 ml		
Detección:	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 53 Enantiómero 1	13,7-15,4	99,8	
Ejemplo 54 Enantiómero 2	15,4-17,2	95,4	

10 Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 8,10 (br, 2H), 7,92 (br, 1H), 7,20 (br, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

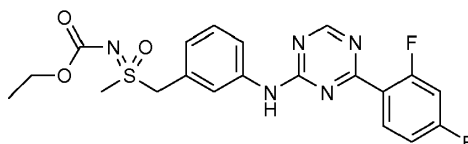
Ejemplo 55:

15 (rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermedio 55.1:

(rac)-[(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



El Intermedio 55.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]-5-fluorobencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido (2,4-difluorofenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,05 (br, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del producto final:

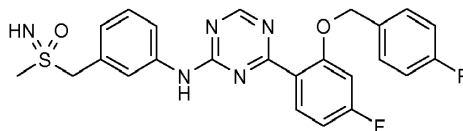
- 10 Se añadió hidruro de sodio (60%; 3,2 mg; 0,08 mmoles) con agitación a una disolución de [(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (30,0 mg; 0,07 mmoles) en ciclohexilmetanol (0,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó en argón a 50°C durante 2 horas antes de añadir más hidruro de sodio (60%; 2,7 mg; 0,07 mmoles). Después de 20 horas se añadió más hidruro de sodio (60%; 2,7 mg; 0,07 mmoles), y el lote se agitó durante otras 5 horas. Tras enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo, y disolución diluida de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró. El producto deseado (10 mg; 0,02 mmoles) se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,84 (br, 1H), 7,72 (br, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (br, 1H), 1,78 (m, 6H), 1,15 (m, 5H).

Ejemplo 56:

- 20 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 56 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 55, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-fluorofenil)metanol.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
----------	--

Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 50% de B, 1-8 min. 50-90% de B, 8-8,1 min. 90-100% de B, 8,1-10 min. 100% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	620 mg/4,5 ml de DMSO
Inyección:	9 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,0 - 5,6 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

Ejemplo 56.a y 56.b:

5 Enantiómeros de 4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

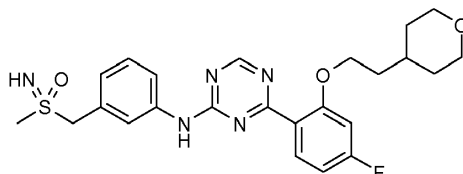
Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IA 5 µm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 (v/v)		
Caudal:	30 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	190 mg/3 ml de EtOH/MeOH		
Inyección:	2 x 1,5 ml		
Detección:	UV 280 nm		
		Tiempo de retención en min.	pureza en %
Ejemplo Enantiómero 1	56.a	17,2-23,5	> 99,9
Ejemplo Enantiómero 2	56.b	35,8-52,5	99,3

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (br, 1H).

Ejemplo 57:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



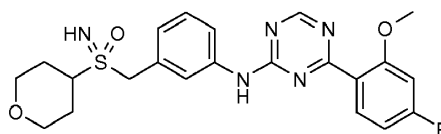
10 El Ejemplo 57 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 55, usando (rac)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 50% de B, 1-8 min. 50-90% de B, 8-8,1 min. 90-100% de B, 8,1-10 min. 100% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	603 mg/4,5 ml de DMSO
Inyección:	9 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	3,8 - 4,2 min.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,10 (tr, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,33 (m, 4H).

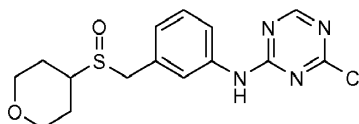
Ejemplo 58:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(S-(tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil)metil]-fenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermedio 58.1:

(rac)-4-Cloro-N-{3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

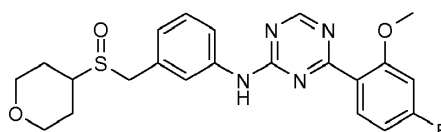


- 5 El Intermedio 58.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando (rac)-3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A2 = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch
	A2 + B1 = C:\ MassLynx\NH38Mass_100_1000.olp
Retención	0,81 min.
MS(ES-):	m/z = 351 [M-H]

Preparación del Intermedio 58.2:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10

El Intermedio 58.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-4-cloro-N-{3-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,03 (m, 7H), 3,39 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 1,83 (m, 4H).

Preparación y producto final

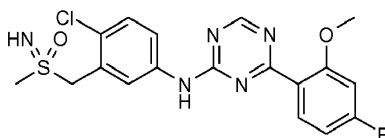
- 5 El Ejemplo 58 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación alternativa del Ejemplo 2, usando (rac)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, azida sódica, ácido sulfúrico y triclorometano.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 10% de B, 1-8 min. 10-45% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	200 mg/2 ml de DMSO
Inyección:	2 x 1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,5 - 6,9 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,01 (m, 4H).

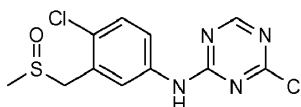
10 Ejemplo 59:

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



Preparación del Intermedio 59.1:

(rac)-4-Cloro-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



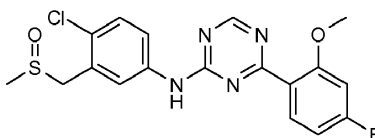
15

El Intermedio 59.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando (rac)-4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A2 = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Retención	0,85 min.
MS(ES-):	m/z = 317 [M+H]

Preparación del Intermedio 59.2:

(rac)-N-{4-Cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



- 5 El Intermedio 59.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-4-cloro-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/EtOH 95:5) para dar el producto deseado.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

Preparación del producto final

El Ejemplo 59 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación alternativa del Ejemplo 2, usando ((rac)-N-{4-cloro-3-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina, azida sódica, ácido sulfúrico y triclorometano.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm

ES 2 549 529 T3

Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 15% de B, 1-8 min. 15-60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	55 mg/1 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	1 x 1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,2 - 6,5 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ejemplo 59.a y 59.b:

- 5 Enantiómeros de N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-N-{4-cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm
Disolvente:	Metanol 100 (v/v)
Caudal:	20 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	14 mg/1 ml de DCM/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,5 ml
Detección:	UV 280 nm

	Tiempo de retención en min.	pureza en %
Ejemplo 59.a Enantiómero 1	5,3	98,7
Ejemplo 59.b	7,3	96,8

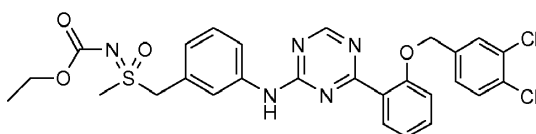
	Tiempo de retención en min.	pureza en %
Enantiómero 2		

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 1H).

Ejemplo 60:

(rac)-[3-[(4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)-óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



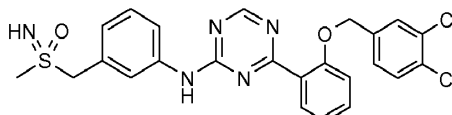
10 El Ejemplo 60 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando (rac)-[3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo bruto y ácido {2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}borónico (Combi Blocks Inc.). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD, Prep FC
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-17,5 min. 40-80% de B; 17,5-20 min. 80-100% de B
Caudal:	38 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	120 mg /1,6 ml de DMSO/ACN 1:1
Inyección:	2 x 0,8 ml
Detección:	MWD 210 nm
Retención:	12,2 - 13,3 min.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (tr, 3H).

Ejemplo 61:

(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

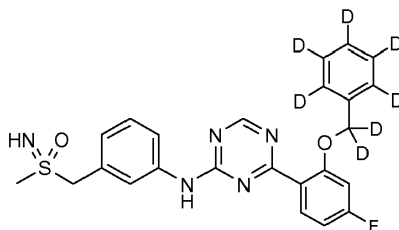


El Ejemplo 61 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 2, usando (rac)-[[3-[[4-(2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. Tras el tratamiento acuoso no se necesitó purificación adicional.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ejemplo 62:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[$(^2\text{H}_5)$ fenil($^2\text{H}_2$)metil]oxi]fenil)-n-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



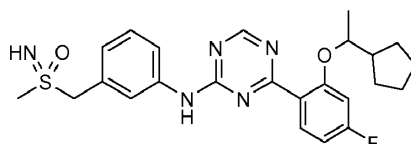
10 El Ejemplo 62 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 55, usando (rac)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y ($^2\text{H}_5$)fenil($^2\text{H}_2$)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H_2O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,32 (br, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,92 (s, 3H).

15 Ejemplo 63:

4-[2-(1-Ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de los 4 estereoisómeros



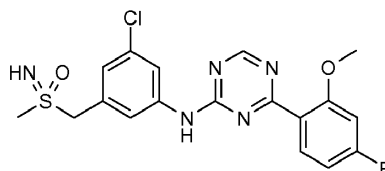
El Ejemplo 63 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 55, usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (rac)-1-ciclopentiletanol (ChemSampCo, Inc.).

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,47 (m, 11H).

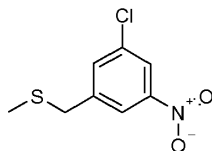
Ejemplo 64:

(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



- 10 Preparación del Intermedio 64.1:

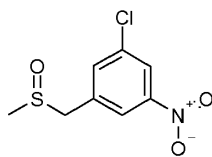
1-Cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzono



- 15 Una suspensión de 3-bromometil-1-cloro-5-nitrobenzono (10,0 g) en etanol (200 ml) a -20°C se trató con metanotiolato de sodio (3,3 g) en 3 porciones; durante 3 horas la temperatura se aumentó desde -20°C hasta la temperatura ambiente. Después se añadió salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua hasta neutralidad, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. De este modo se obtuvo el compuesto del título (8,6 g), y se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 64.2:

1-Cloro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenzono

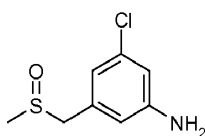


- 5 A una disolución de 1-cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno (4,3 g) en metanol (340 ml) se añadió agua (18,7 ml) y peryodato de sodio (4,4 g), y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta 30% del volumen, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con sulfurotiato de disodio y con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. De este modo se obtuvo el compuesto del título (4,5 g), y se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,23 (t, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 64.3:

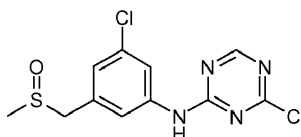
3-Cloro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina



- 10 Una disolución de 1-cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno (4,4 g) en metanol (40 ml) y agua (11,6 ml) se trató con cloruro de amonio (5,1 g), se enfrió hasta 0°C, se trató con porciones de cinc en polvo (6,2 g), y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con THF/acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se condensó hasta sequedad.
- 15 La cristalización del producto bruto (4,9 g) en éter dietílico proporcionó el compuesto del título puro (3,4 g). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 6,63 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,80 (m, 3H), 2,48 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 64.4:

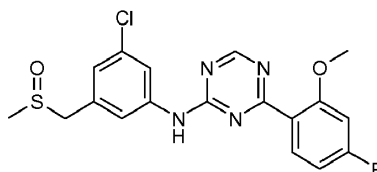
4-Cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



- 20 Una disolución de 2,4-dicloro-triazina (250 mg) en THF (2,2 ml) y 2-propanol (2,2 ml) a -40°C se trató con N,N-diisopropiletamina (0,55 ml) y 3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (322,6 mg) y después se agitó y se calentó gradualmente desde -40°C hasta 0°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío para dar el compuesto del título bruto (934 mg) que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 64.5:

- 25 N-{3-Cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



- 30 Una disolución de 4-cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (934 mg) en 1,2-dimetoxietano (5,2 ml) y una disolución 2 M de carbonato de sodio (1,6 ml) se trata con ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (269 mg) y Pd(dppf)Cl₂ (129 mg) y después se calienta durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar entonces hasta temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se condensó a vacío para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ con DCM/acetona (5% - 60%) para dar producto analíticamente puro (340 mg).

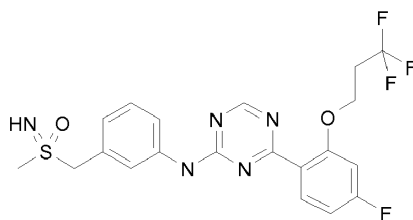
- 35 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,83 (s, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,96 (m, 5H), 2,53 (s, 3H).

Preparación del producto final: A una disolución de N-{3-cloro-5-[(metilsulfinil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg) en cloroformo (0,8 ml) se añadió azida sódica (48,4 mg), y se trató a 0°C gota a gota con ácido sulfúrico conc. (0,35 ml), y se agitó durante 48 horas en un tubo cerrado herméticamente. Después la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, se alcalinizó con bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo/THF (9:1), se lavó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO₂ con DCM/etanol (0% - 5%) para dar el producto deseado (42 mg).

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 8,81 (s, 1H), 7,99 (m, 3H), 7,41 (br, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

10 Ejemplo 65:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



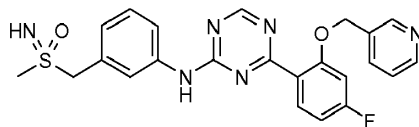
Se añadió hidruro de sodio (60%; 26,8 mg; 0,67 mmoles) con agitación a una disolución de (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (75,0 mg; 0,17 mmoles) en 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0,5 ml; ABCR GmbH & CO. KG) a temperatura ambiente. El lote se agitó en argón a 70°C durante 19 horas. Después de comprobar mediante UPLC MS, se añadió más hidruro de sodio (60%; 13,4 mg; 0,34 mmoles), y el lote se agitó durante otras 22 horas a 70°C. Tras enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró. El producto deseado (12 mg; 0,03 mmoles) se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	B = metanol
Gradiente:	0-1 min. 20% de B, 1-8 min. 20-90% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	59 mg/2 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	1 x 2 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
Retención:	6,5 - 6,9 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 (m, 3H).

Ejemplo 66:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



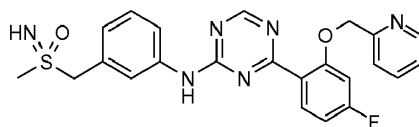
5 El Ejemplo 66 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y piridin-3-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	233 mg/2,3 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 0,75 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,3 - 6,7 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,76 (br, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

10 Ejemplo 67:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



15 El Ejemplo 67 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y piridin-2-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

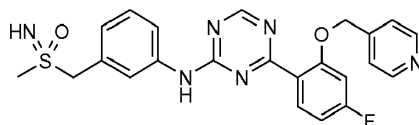
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm

Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	139 mg/1,5 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,75 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,7 - 7,0 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

5 Ejemplo 68:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10 El Ejemplo 68 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y piridin-4-ilmetanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

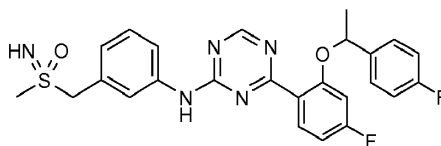
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B = Metanol
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	123 mg/1,5 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	2 x 0,75 ml

Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,5 - 6,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,57 (br, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 69:

- 5 4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros



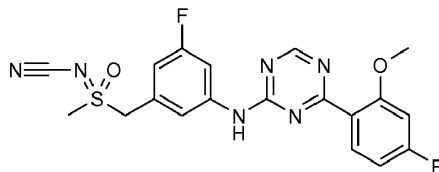
- 10 El Ejemplo 69 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (rac)-1-(4-fluorofenil)etanol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃ B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 30% de B, 1-8 min. 30-70% de B, 8-8,1 min. 70-100% de B, 8,1-10 min. 100% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	187 mg /4 ml de DMSO
Inyección:	4 x 1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,8 - 6,2 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (br, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 5,32 (q, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,59 (d, 3H).

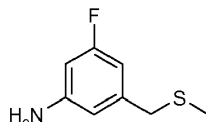
Ejemplo 70:

(rac)-[(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il] amino]encil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermedio 70.1:

3-Fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina



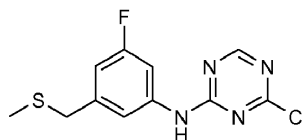
5

El Intermedio 70.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.6, usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzeno.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,42 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 3,74 (br, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 70.2:

10 4-Cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

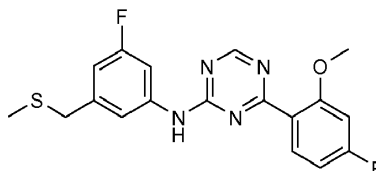


El Intermedio 70.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A2 = H_2O + 0,2% de NH_3
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 μl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm \rightarrow Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000 BasicReport.flp
Retención	1,20 min.
MS(ES-):	m/z = 285 [M+H]

Preparación del Intermedio 70.3:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

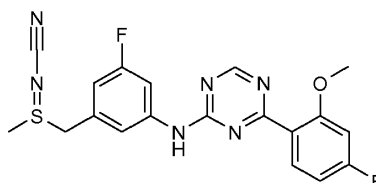


- 5 El Intermedio 70.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando 4-cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 6:4) y finalmente se recristalizó en acetato de etilo para dar el producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,47 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,95 (br, 2H), 7,38 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,94 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 70.4:

(rac)-[(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



- 15 Una mezcla de 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (500 mg; 1,33 mmoles), cianamida (112 mg; 2,67 mmoles) y bis(acetiloxi)(fenil)-λ₃-yodano (473 mg; 1,47 mmoles) en DCM (7,5 ml) se agitó a una temperatura entre 0-5°C durante 3 horas. El lote se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 92:8) para dar el producto deseado (494 mg; 1,19 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,06 (br, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

- 20 Preparación del producto final:

A temperatura ambiente, se disolvió metaperyodato de sodio (380 mg; 1,774 mmoles) en agua (4,5 ml). Se añadieron DCM (6,0 ml) y cloruro de rutenio(III) (2 mg; 0,009 mmoles) con agitación. Se añadió gota a gota una suspensión de (rac)-[(3-fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (490 mg; 1,183 mmoles) en DCM (8,0 ml), y el lote se agitó a temperatura ambiente. Tras 18 horas, se añadió más cloruro de rutenio(III) (2 mg; 0,009 mmoles), y el lote se agitó durante 5 horas. Finalmente, se añadió más cloruro de rutenio(III) (2 mg; 0,009 mmoles), y el lote se agitó toda la noche. El lote se filtró, y el filtrado se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 9:1) para dar el producto deseado (146 mg; 0,340 mmoles).

30 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 71 y 72:

Enantiómeros de (rac)-[(3-fluoro-5-1[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]aminobencil)-(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

- 35 La (rac)-[(3-fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IA 5 μm 250 x 30 mm

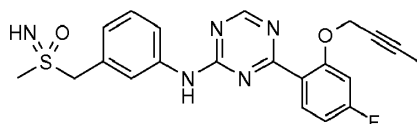
Disolvente:	Etanol/metanol 50:50 (v/v)		
Caudal:	30 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	143 mg/3,3 ml de EtOH/MeOH/DMSO 1,5:1,5:0,3		
Inyección:	3 x 1,1 ml		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 71 Enantiómero 1	11,8 - 15,2	> 99,9	
Ejemplo 72 Enantiómero 2	15,2-25,1	96,9	

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,66 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,27 (br, 1H), 7,93 (br, 1H), 7,47 (br, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 73:

(rac)-4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10 El Ejemplo 73 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y but-2-in-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 97:3).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ejemplo 74 y 75:

15 Enantiómeros de 4-[2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-4-[2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm
Disolvente:	Hexano/etanol 70:30 (v/v)
Caudal:	40 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	360 mg/6 ml de EtOH/MeOH/DCM

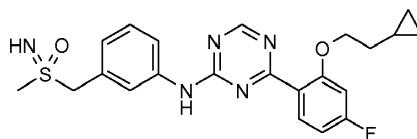
Inyección:	5 x 1,2 ml		
Detección:	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 74 Enantiómero 1	20,4-23,8	99,9	
Ejemplo 75 Enantiómero 2	24,1-28,1	98,9	

Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

- 5 Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (br, 1H), 1,85 (tr, 3H).

Ejemplo 76:

(rac)-4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10

El Ejemplo 76 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-ciclopropiletanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

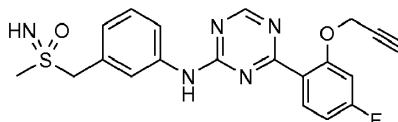
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30 -70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	87 mg /2 ml de DMSO
Inyección:	4 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD

Retención:	5,1 - 5,4 min.
------------	----------------

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,50 (br, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,11 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,07 (m, 2H).

5 **Ejemplo 77:**

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10 El Ejemplo 77 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y prop-2-in-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El compuesto se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 97:3).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Ejemplo 78 y 79:

Enantiómeros de 4-[4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

15 La (rac)-4-[4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm
Disolvente:	Hexano/etanol 70:30 (v/v)
Caudal:	40 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	228 mg/3 ml de EtOH/MeOH
Inyección:	3 x 1,0 ml
Detección:	UV 280 nm

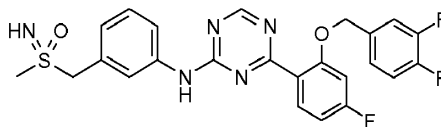
	Tiempo de retención en min.	pureza en %
Ejemplo 78 Enantiómero 1	19,1 - 22,9	98,7
Ejemplo 79 Enantiómero 2	22,9-27,8	98,7

20 Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,62 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,60 (br, 1H).

Ejemplo 80:

5 (rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 80 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3,4-difluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

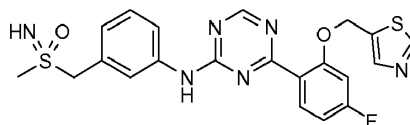
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1 % Vol. HCOOH (99%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 15-60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	238 mg/3,9 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 1,3 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	8,0 - 8,5 min.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 81:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



15

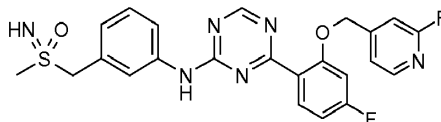
El Ejemplo 81 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 1,3-tiazol-5-ilmetanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 15 -60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	579 mg /3,5 ml de DMSO
Inyección:	7 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,0 - 5,2 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,79 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (br, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 82:

- 5 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonidoil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 82 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2-fluoropiridin-4-il)metanol (Activate Scientific GmbH). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 15 -60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT

Disolución:	312 mg /3 ml de DMSO
Inyección:	6 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,7 - 6,0 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

5 Ejemplo 83 y 84:

Enantiómeros de 4-{4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-4-{4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IA 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Etanol 100%		
Caudal:	25 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	67 mg/4 ml de EtOH/MeOH		
Inyección:	1 x 4,0 ml		
Detección:	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 83 Enantiómero 1	19,0-31,0	99,7	
Ejemplo 84 Enantiómero 2	42,0-65,0	99,1	

10

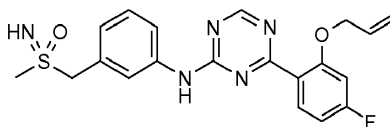
Enantiómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

15

Enantiómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,36 (br, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Ejemplo 85:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-iloxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



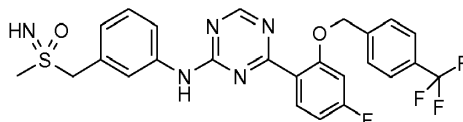
5 El Ejemplo 85 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y prop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30 - 70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	50 mg /2,5 ml de DMSO
Inyección:	5 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	3,2 - 3,4 min.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 86:

(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



15 El Ejemplo 86 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y [4-(trifluorometil)fenil]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

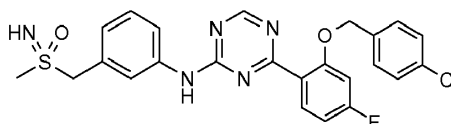
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
----------	--

Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	389 mg/4,5 ml de DMSO
Inyección:	9 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,2 - 6,6 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,90 (br, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (br, 1H).

Ejemplo 87:

- 5 (rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 87 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-clorofenil)metanol (Aldrich Chemical Company Inc). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

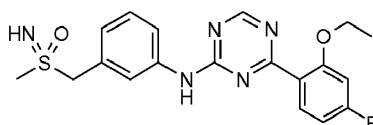
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF

Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,94 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 88:

- 5 (rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



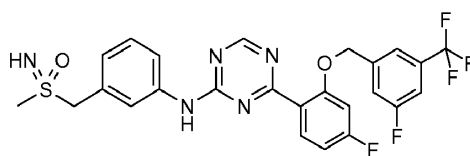
El Ejemplo 88 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y etanol. El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 15-60% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	129 mg/3 ml de DMSO
Inyección:	6 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,8 - 6,2 min.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,73 (s, 1H), 1,44 (tr, 3H).

Ejemplo 89:

- 15 (rac)-4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 89 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y [3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

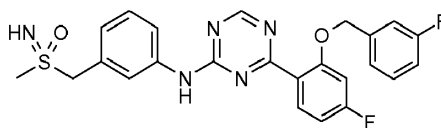
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 90:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10

El Ejemplo 90 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

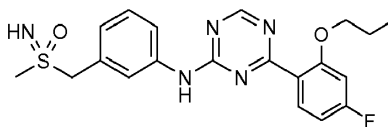
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo

Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 91:

- 5 (rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



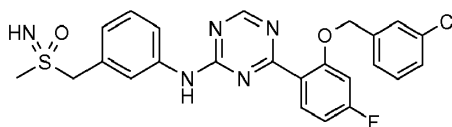
El Ejemplo 91 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65 usando (rac)-[(3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}encil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y propan-1-ol. El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	126 mg/4 ml de DMSO
Inyección:	8 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,6 - 6,9 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 (tr, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (s, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,00 (tr, 3H).

Ejemplo 92:

(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



5

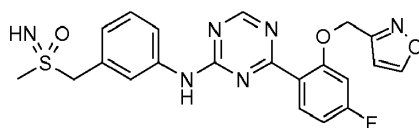
El Ejemplo 92 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-clorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30 -70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	233 mg/3 ml de DMSO
Inyección:	6 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	5,9 - 6,2 min.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 93:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



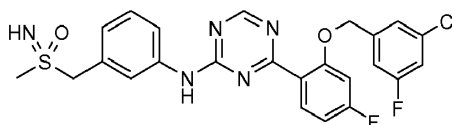
15 El Ejemplo 93 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 1,2-oxazol-3-ilmetano (UkrOrgSynthesis Ltd.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC,
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% TFA
	B = Metanol
Gradiente:	0-17,5 min. 25-55% de B, 17,5-20 min. 55-100% de B
Caudal:	38 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	29 mg/0,8 ml de DMSO
Inyección:	1 x 0,8 ml
Detección:	UV 210 nm
Retención:	8,3 - 10,2 min.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,41 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,55 (br, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,99 (m, 2H), 3,37 (s, 3H).

Ejemplo 94:

- 5 (rac)-4-[2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 94 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-cloro-5-fluorofenil)metanol (Apollo Scientific Ltd.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

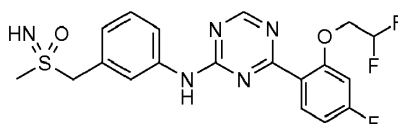
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml

Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 95:

- 5 (rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 95 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2,2-difluoroetanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

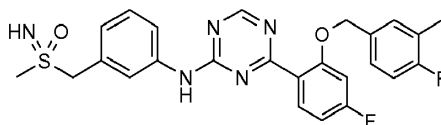
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 15-50% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	68 mg/3 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 1 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	6,18 - 6,54 min.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (br, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (m, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,68 (s, 1H).

Ejemplo 96:

- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



15

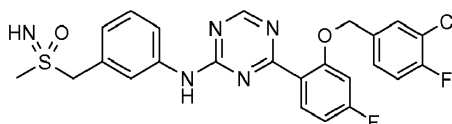
El Ejemplo 96 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y (4-fluoro-3-metilfenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (br, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 97:

(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



10

El Ejemplo 97 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo y (3-cloro-4-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

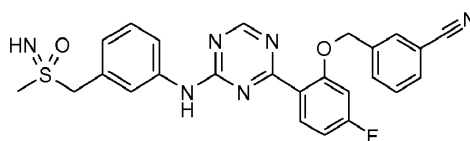
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μ m 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT

Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (br, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H).

Ejemplo 98:

- 5 (rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]-fenoxi}metil)benzonitrilo



El Ejemplo 98 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 3-(hidroximetil)benzonitrilo (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% de NH ₃
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30 -70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	473 mg/4,5 ml de DMSO
Inyección:	9 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	4,7 - 4,9 min.

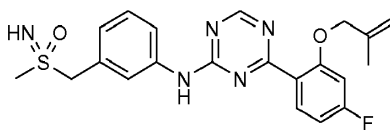
10

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,85 (m, 6H), 7,53 (br, 1H), 7,28 (br, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (br, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,32 (br, 2H), 3,55 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Ejemplo 99:

- (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

ES 2 549 529 T3



El Ejemplo 99 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-metilprop-2-en-1-ol (Aldrich Chemical Company Inc). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

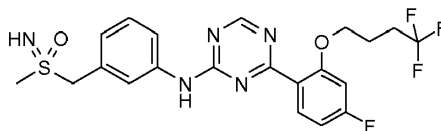
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,55 (br, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 5,18 (br, 1H), 5,01 (br, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,41 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,70 (br, 1H), 1,82 (s, 3H).

Ejemplo 100:

10 (rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 100 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

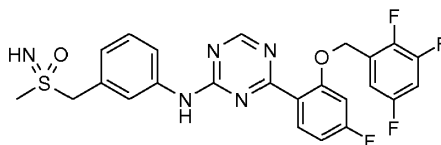
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo

Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (tr, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (br, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,07 (m, 2H).

5 Ejemplo 101:

(rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-[3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-fenil]-1,3,5-triazin-2-amina



10

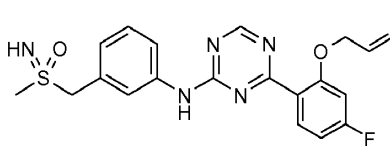
El Ejemplo 101 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2,3,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (br, 1H).

Ejemplo 102:

(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-iloxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



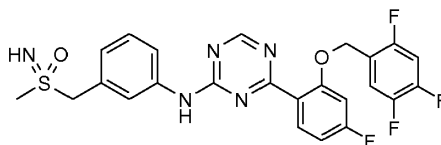
5 El Ejemplo 102 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2Z)-but-2-en-1-ol (ChemSampCo, Inc.). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,70 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,71 (br, 1H), 1,73 (d, 3H).

10 Ejemplo 103:

(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



15 El Ejemplo 103 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (2,4,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

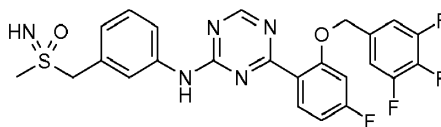
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH

	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1 % de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (br, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,70 (br, 1H).

Ejemplo 104:

- 5 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 104 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y (3,4,5-trifluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El producto deseado se aisló mediante HPLC preparativa.

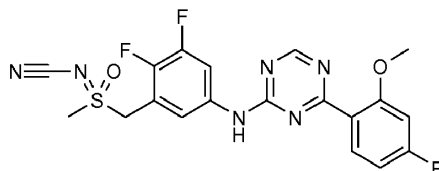
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrige C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 30-70% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	431 mg/4 ml de DMSO
Inyección:	8 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD

Retención:	5,6 - 6,0 min.
------------	----------------

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,69 (br, 1H).

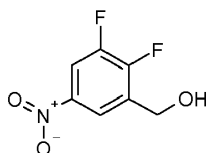
Ejemplo 105:

- 5 (rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)-óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermedio 105.1:

(2,3-Difluoro-5-nitrofenil)metanol

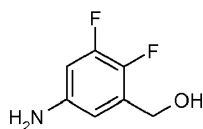


- 10 Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (disolución 1,0M en THF; 177 ml) con agitación a una disolución enfriada con hielo de ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (9,0 g; 44,3 mmoles; Butt Park Ltd.) en THF (85 ml). Se retiró el baño de hielo, y el lote se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó cuidadosamente con metanol con agitación a 0°C. Se añadió acetato de etilo, y el lote se lavó con disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y disolución acuosa semiconcentrada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (8,2 g; 43,3 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,26 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,13 (br, 1H).

Preparación del Intermedio 105.2:

(5-Amino-2,3-difluorofenil)metanol

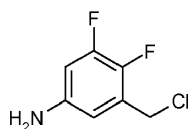


- 20 El Intermedio 105.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.6, usando (2,3-difluoro-5-nitrofenil)metanol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,46 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,02 (br, 3H).

Preparación del Intermedio 105.3:

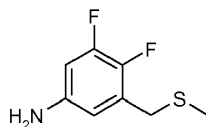
- 25 3-(Clorometil)-4,5-difluoroanilina



- 30 Se añadió cloruro de tionilo (7,7 g; 64,9 mmoles) gota a gota con agitación a una disolución enfriada con agua de (5-amino-2,3-difluorofenil)metanol (4,1 g; 26,0 mmoles) en DCM (78 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (11 ml). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de diluirlo con agua con hielo, con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y con salmuera. El lote se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y finalmente se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto bruto (6,5 g), que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 105.4:

3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina

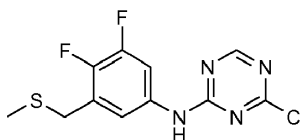


5 El Intermedio 105.4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.1, usando 3-(clorometil)-4,5-difluoroanilina bruta. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,35 (m, 2H), 3,62 (br, 4H), 2,99 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 105.5:

4-Cloro-N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

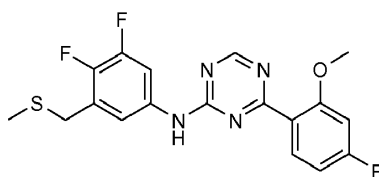


10 El Intermedio 105.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A1 = H ₂ O + 0,1% Vol. HCOOH (99%) A2 = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.
Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención	1,19 min.
MS(ES-):	m/z = 303 [M+H]

Preparación del Intermedio 105.6:

15 N-{3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

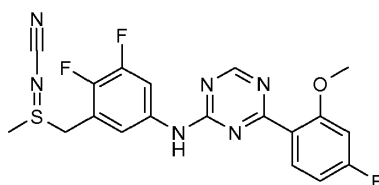


El Intermedio 105.6 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando 4-cloro-N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 8,15 (br, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,08 (br, 1H), 6,78 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 105.7:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il] amino}bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



Se añadió bis(acetiloxi)(fenil)-λ³-yodano (469 mg; 1,46 mmoles) a una disolución agitada de N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina (520 mg; 1,33 mmoles) y cianamida (111 mg; 2,65 mmoles) en DCM (7,5 ml) a 0°C. El lote se agitó a esta temperatura durante 4 horas. El lote se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 8:2) para dar el producto deseado (300 mg; 0,69 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 8,49 (br, 1H), 8,06 (br, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,22 (br, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

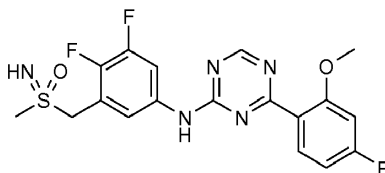
Preparación del producto final:

Se añadió permanganato de potasio (217 mg; 1,37 mmoles) con agitación a una disolución de (rac)-[(2,3-difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (297 mg; 0,69 mmoles) en acetona (6,9 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 50°C durante 1 hora. El lote se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 9:1) para dar el producto deseado (153 mg; 0,34 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (br, 1H), 7,96 (br, 1H), 7,43 (br, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

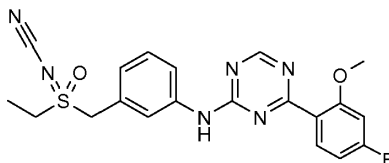
Ejemplo 106:

(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



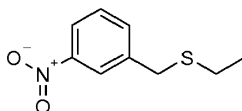
Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,32 ml; 0,90 mmoles) con agitación a una suspensión enfriada con hielo de (rac)-[(2,3-difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (134 mg; 0,30 mmoles) en DCM (13 ml). El lote se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de concentrarlo a vacío. El residuo se recogió en metanol (2,1 ml), y se añadió carbonato de potasio (206 mg; 1,49 mmoles) con agitación a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el lote se diluyó con acetato de etilo y THF. El lote se lavó con disolución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 9:1) para dar el producto deseado (68 mg; 0,16 mmoles).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,78 (s, 1H), 8,49 (br, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,18 (br, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).

Ejemplo 107:(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

Preparación del Intermedio 107.1:

5 1-[(Etilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno

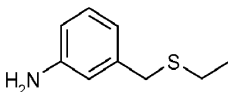


El Intermedio 107.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.1, usando 1-(clorometil)-3-nitrobenceno y etanotiolato de sodio.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,25 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 107.2:

3-[(Etilsulfanil)metil]anilina

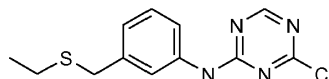


15 El Intermedio 107.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.6, usando 1-[(etilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,09 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,42 (br, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,23 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 107.3:

4-Cloro-N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



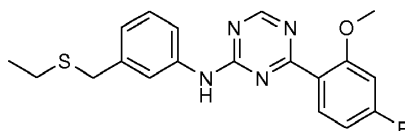
20 El Intermedio 107.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3-[(etilsulfanil)metil]anilina.

Sistema:	Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Disolvente Binario, Manipulador/Organizador de muestras, Manipulador de columna, PDA, ELSD, SQD
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A1 = H ₂ O + 0,1% Vol. HCOOH (99%)
	A2 = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B1 = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min. 1-99% de B, 1,6-2,0 min. 99% de B
Caudal:	0,8 ml/min.

Temperatura:	60°C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm → Peaktable
	ELSD
Método:	MS ESI+, ESI- Switch A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.olp
Retención	1,22 min.
MS(ES-):	m/z = 281 [M+H]

Preparación del Intermedio 107.4:

N-{3-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

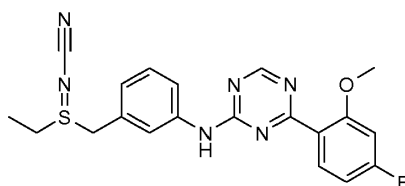


- 5 El Intermedio 107.4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando 4-cloro-N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina bruta y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,98 (br, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (br, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,46 (q, 2H), 1,23 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 107.5:

(rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil-λ⁴-sulfaniliden)-cianamida



- 15 El Intermedio 107.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 105.7, usando N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,63 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,43 (tr, 3H).

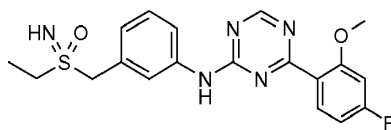
Preparación del producto final:

- 20 El Ejemplo 107 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 105, usando (rac)-[etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil-λ⁴-sulfaniliden)-cianamida.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75 (br, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 1,44 (tr, 3H).

Ejemplo 108:

(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



El Ejemplo 108 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 106, usando (rac)-[etil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Ejemplo 109 y 110:

Enantiómeros de N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina

La (rac)-N-3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

Sistema:	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Liquid Handler 215, Knauer: UV-Detektor K-2501		
Columna:	Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm		
Disolvente:	Hexano/etanol 70:30 (v/v)		
Caudal:	50 ml/min.		
Temperatura:	RT		
Disolución:	205 mg/4,9 ml de DCM/MeOH		
Inyección:	7 x 0,7 ml		
Detección:	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min.	pureza en %	
Ejemplo 109 Enantiómero 1	17,8-19,2	> 99,9	
Ejemplo 110 Enantiómero 2	19,2-21,6	96,5	

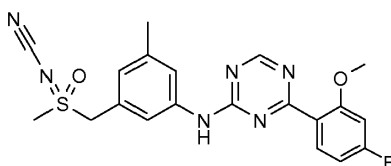
10

Enantiómero 1: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

Enantiómero 2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04 (q, 2H), 1,43 (tr, 3H).

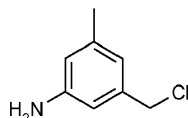
15 Ejemplo 111:

(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida



Preparación del Intermedio 111.1:

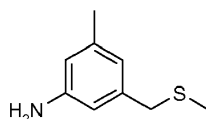
3-(Clorometil)-5-metil-anilina



- 5 Se añadió cloruro de tionilo (15,3 g; 128,5 mmoles) gota a gota con agitación a una disolución enfriada con hielo de (3-amino-5-metilfenil)metanol (6,3 g; 42,8 mmoles; GLSyntech, LLC) en DCM (140 ml). El lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de concentrarlo a vacío. El residuo se recogió en DCM, y se concentró una vez más a vacío para dar el producto bruto, que se usó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio 111.2:

3-Metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina

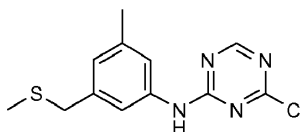


- 10 El Intermedio 111.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.1, usando 3-(clorometil)-5-metil-anilina bruta. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 6:4).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 6,26 (m, 1H), 6,21 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 111.3:

4-Cloro-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

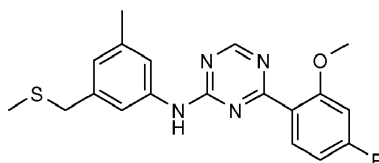


- 15 El Intermedio 111.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado.

- 20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,63 (s, 1H), 8,59 (br, 1H), 7,37 (br, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,87 (br, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 111.4:

4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

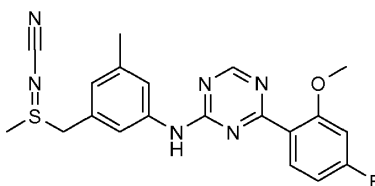


- 25 El Intermedio 111.4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando 4-cloro-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,78 (br, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

- 30 Preparación del Intermedio 111.5:

(rac)-[[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



El Intermedio 111.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 105,7, usando 4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,32 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Preparación del producto final:

10 El Ejemplo 111 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 105, usando (rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

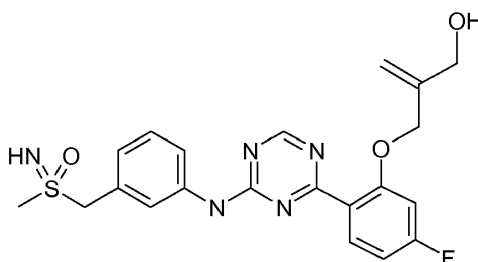
Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,1% de HCOOH
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min. 1% de B, 1-8 min. 1-99% de B, 8-10 min. 99% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT

Disolución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (br, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 112:

- 5 (rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol



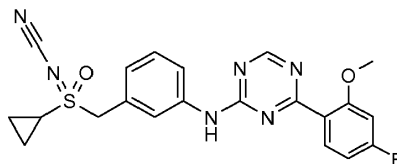
El Ejemplo 112 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 65, usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo y 2-metilidenpropano-1,3-diol (Aldrich Chemical Company Inc.).

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + 0,2% Vol. NH ₃ (32%)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-8 min. 20-30% de B
Caudal:	50 ml/min.
Temperatura:	RT
Disolución:	40 mg/1,5 ml de DMSO/MeOH 1:1
Inyección:	3 x 0,5 ml
Detección:	Intervalo de barrido de DAD 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Retención:	7,2 - 7,8 min.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,77 (s, 1H), 8,53 (br, 1H), 8,36 (br, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,40 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 2,97 (s, 3H).

Ejemplo 113:

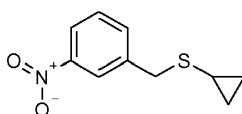
(rac)-[Ciclopropil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



5

Preparación del Intermedio 113.1:

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



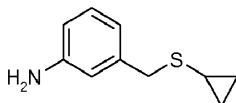
10 Se añadió azufre (3,63 g; 25,0 mmoles) en porciones a una disolución agitada 0,5 M de bromo(ciclopropil)magnesio en THF (50,0 ml; 25,0 mmoles). El lote se agitó a 50°C durante 1 hora, y después se enfrió hasta 0°C. Se añadió cuidadosamente tetrahidrualuminato(1-) de litio (522 mg; 13,8 mmoles) con agitación. El lote se agitó durante 30 minutos a 50°C, y se enfrió hasta 0°C nuevamente. Se añadió cuidadosamente agua (2 ml) con agitación.

15 Finalmente, se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (5%; 100 ml), y el lote se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (2x), con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (5%, 2x), con agua (2x) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró antes de añadirla lentamente a un lote agitado de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (2,15 g; 12,5 mmoles) y carbonato de potasio (2,59 g; 18,8 mmoles) en DMF (40 ml). El lote se agitó a 85°C toda la noche. Tras enfriar, el lote se filtró sobre celita y se concentró a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, y se lavó con agua (2x) y con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 8:2) para dar el producto deseado (2,38 g; 11,4 mmoles).

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

25 Preparación del Intermedio 113.2:

3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]anilina

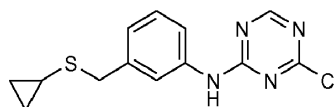


El Intermedio 113.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.6, usando 1-[(ciclopropilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno. El lote se purificó mediante cromatografía.

30 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 6,89 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 113.3:

4-Cloro-N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

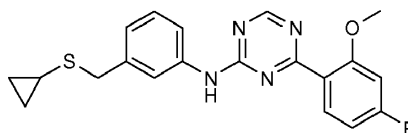


35 El Intermedio 113.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Intermedio 1.7, usando 3-[(ciclopropilsulfanil)metil]anilina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,69 (s, 1H), 8,59 (br, 1H), 7,59 (br, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 113.4:

N-{3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina



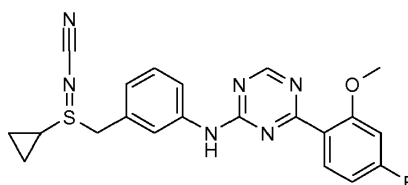
5

El Intermedio 113.4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 42, usando 4-cloro-N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,24 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 0,75 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 113.5:

(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



15 El Intermedio 113.5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 105,7, usando N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/metanol 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,84 (m, 1H).

20 Preparación del producto final:

El Ejemplo 113 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 105, usando (rac)-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (gradiente: acetato de etilo/hexanos 4:1 → acetato de etilo).

25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,44 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 5,01 (m, 2H), 3,88 (br, 3H), 2,97 (m, 1H), 1,18 (m, 3H), 0,90 (m, 1H).

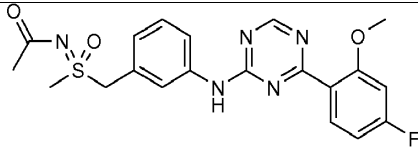
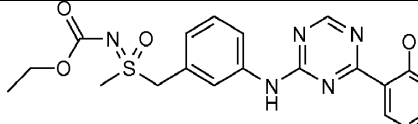
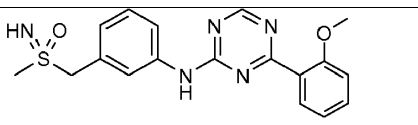
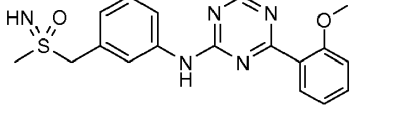
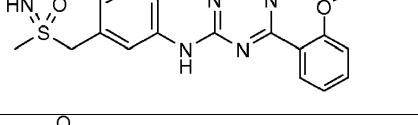
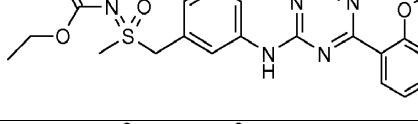
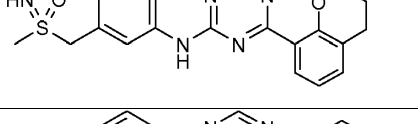
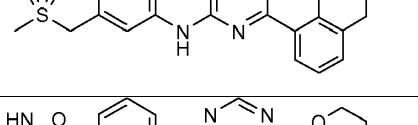
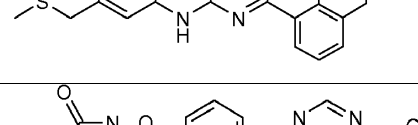
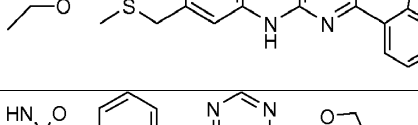
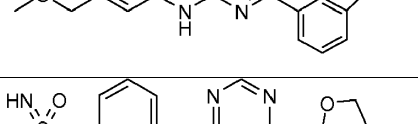
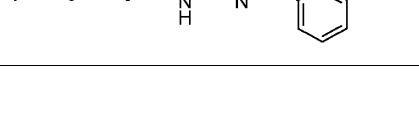
La Tabla 1 siguiente proporciona un resumen de los compuestos de la invención:

Tabla 1

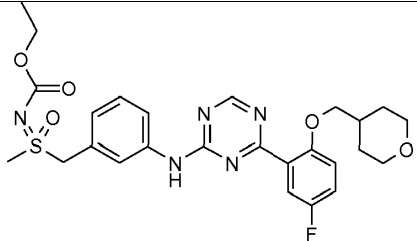
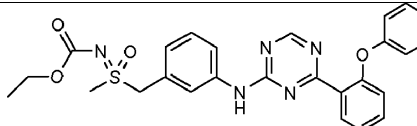
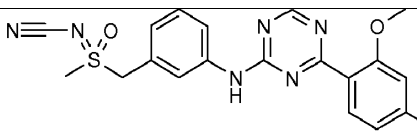
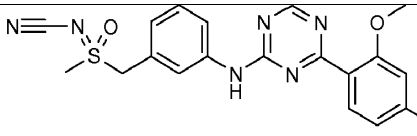
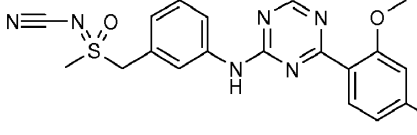
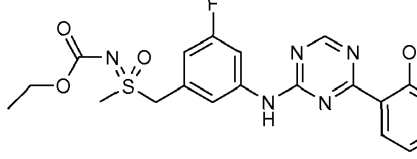
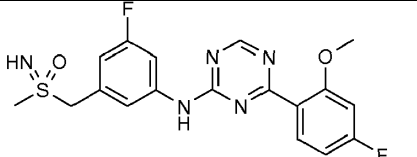
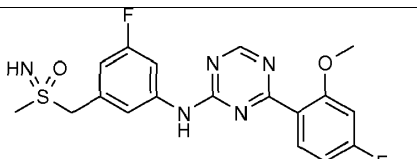
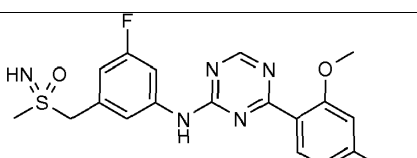
Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
1		(rac)-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
2		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
3		(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
4		(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
5		(rac)-[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il})amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
6		(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
7		(-)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
8		(+)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
9		(rac)-[3-({4-[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il})amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
10		(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
11		(rac)-[3-({4-[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il})amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
12		(rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
13		4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
14		4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
15		(rac)-1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea
16		(-)-1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1
17		(+)-1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2
18		(rac)-[(3-[[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
19		(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
20		(rac)-[(3-[[4-(5-fluor-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
21		(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
22		4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
23		4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
24		(rac)-N-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}encil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]acetamida
25		(rac)-[(3-[[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}encil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
26		(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
27		4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
28		4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
29		(rac)-[(3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}encil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
30		(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
31		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
32		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
33		(rac)-[(3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}encil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
34		(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
35		4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
36		4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
37		(rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
38		(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
39		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
40		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
41		(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
42		(rac)-[3-[[4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
43		(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
44		(rac)-N-{3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil}(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]metanosulfonamida
45		(rac)-[3-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
46		(rac)-[3-({4-[5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il})amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}carbamato de etilo
47		(rac)-[metil(óxido)(3-{{4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il}}amino}bencil)-λ ⁶ -sulfaniliden}carbamato de etilo
48		(rac)-[3-{{4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il}}amino}bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
49		[(3-{{4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il}}amino}bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida; enantiómero 1
50		[(3-{{4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il}}amino}bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida; enantiómero 2
51		(rac)-[3-fluoro-5-{{4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il}}amino}bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}carbamato de etilo
52		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
53		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
54		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
55		(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
56		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
56.a		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
56.b		4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
57		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
58		(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-{[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil}fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
59		(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
59.a		N-{4-Cloro-3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
59.b		N-{4-Cloro-3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
60		(rac)-[3-[(4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
61		(rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
62		(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[2H5]fenil(2H2)metil]oxi)fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
63		4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de los 4 estereoisómeros
64		(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
65		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
66		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
67		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
68		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
69		4-[4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros
70		(rac)-[(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
71		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil)(metil-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1
72		[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil)(metil-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2
73		(rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
74		4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
75		4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
76		(rac)-4-[2-(2-Ciclopropil)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
77		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
78		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
79		4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
80		(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
81		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
82		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
83		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
84		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
85		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
86		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
87		(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
88		(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
89		(rac)-4-(4-Fluoro-2-{[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
90		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
91		(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
92		(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
93		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
94		(rac)-4-{2-[(3-Chloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
95		(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
96		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
97		(rac)-4-{2-[(3-Chloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
98		(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi)metil}benzonitrilo
99		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
100		(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
101		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
102		(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-il]oxi}-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
103		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
104		(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

Compuesto n°	Estructura	Nomenclatura
105		(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
106		(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
107		(rac)-[Etil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
108		(rac)-N-{3-[(S)-etilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
109		N-{3-[(S)-etilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1
110		N-{3-[(S)-etilsulfonimidoil]metil}fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2
111		(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}-5-metilbencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
112		(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S)-metilsulfonimidoil]metil}fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il})fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol
113		(rac)-[Ciclopropil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida

Resultados:

Tabla 2: Inhibición de CDK9 y CDK2 de compuestos según la presente invención

ES 2 549 529 T3

Los valores de IC₅₀ (concentración inhibitora a 50% de efecto máximo) se indican en nM o μM, "n.t." significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo.

①: Número de compuesto

②: Ensayo de cinasa CDK9 CDK9/CycT1 como se describe bajo Método 1. de Materiales y Métodos

5 ③: Ensayo de cinasa CDK2 CDK2/CycE como se describe bajo Método 2. de Materiales y Métodos

①	Nomenclatura	②	③
1	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	16 nM	2200 nM
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	25 nM	2100 nM
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	16 nM	1700 nM
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	13 nM	1300 nM
5	{[3-({4-[2-(enciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	4 nM	250 nM
6	4-[2-(enciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	220 nM
9	(rac)-[(3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	8 nM	690 nM
10	(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	28 nM	1300 nM
11	(rac)-[(3-{[4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	23 nM	5500 nM
12	(rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	74 nM	6800 nM
13	4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	93 nM	9500 nM
14	4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	160 nM	13000 nM
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea	7 nM	930 nM
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	19 nM	1100 nM
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	14 nM	1200 nM
18	(rac)-[(3-{[4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	33 nM	3900 nM
19	(rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	59 nM	2100 nM
20	(rac)-[(3-{[4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)encil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	22 nM	2000 nM
21	(rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	56 nM	3500 nM

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③
22	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	91 nM	2800 nM
23	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	110 nM	5600 nM
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]acetamida	11 nM	1800 nM
25	(rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	28 nM	6300 nM
26	(rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	35 nM	4600 nM
27	4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	100 nM	7600 nM
28	4-(2-Metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	89 nM	5900 nM
29	(rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	13 nM	1200 nM
30	(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	21 nM	940 nM
31	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	22 nM	670 nM
32	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	40 nM	1600 nM
33	(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	21 nM	3100 nM
34	(rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	68 nM	2200 nM
35	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	64 nM	3100 nM
36	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	50 nM	2900 nM
37	(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	9 nM	2300 nM
38	(rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1600 nM
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	29 nM	1500 nM
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	25 nM	1800 nM
41	(rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	36 nM	2600 nM
42	(rac)-[(3-{[4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	5 nM	1600 nM
43	(rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	1900 nM
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil](metil)óxido-λ ⁶ -	20 nM	1800 nM

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③
	sulfaniliden]metanosulfonamida		
45	(rac)-[3-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo	820 nM	9000 nM
46	(rac)-[[3-[[4-[5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden] carbamato de etilo	120 nM	11000 nM
47	(rac)-[metil(óxido)(3-[[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo	35 nM	6500 nM
48	(rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida	13 nM	630 nM
49	[[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	7 nM	650 nM
50	[[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	7 nM	430 nM
51	(rac)-[3-fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo	10 nM	430 nM
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	17 nM	1000 nM
53	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	16 nM	540 nM
54	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	16 nM	850 nM
55	(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	10 nM	2200 nM
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	410 nM
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	4 nM	560 nM
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	560 nM
57	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	370 nM	8300 nM
58	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	89 nM	5200 nM
59	(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	26 nM	1400 nM
59.a	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	25 nM	2900 nM
59.b	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	33 nM	1800 nM
60	(rac)-[[3-[[4-[2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil]-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo	13 nM	3300 nM
61	(rac)-4-[2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	1200 nM
62	(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[2 H ₅]fenil(2 H ₂)metil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)-	7 nM	220 nM

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③
	metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina		
63	4-[2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de los 4 estereoisómeros	99 nM	n.t.
64	(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	250 nM
65	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	79 nM	6000 nM
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	24 nM	1600 nM
67	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	97 nM	6900 nM
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1500 nM
69	4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros	22 nM	3500 nM
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	6 nM	180 nM
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	6 nM	230 nM
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	5 nM	240 nM
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	820 nM
74	4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	3 nM	590 nM
75	4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	4 nM	450 nM
76	(rac)-4-[2-(2-Ciclopropil)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	30 nM	3200 nM
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	1600 nM
78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	9 nM	580 nM
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	440 nM
80	(rac)-4-[2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	13 nM	1000 nM
81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	23 nM	1500 nM
82	(rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	360 nM
83	4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	2 nM	270 nM
84	4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	3 nM	220 nM

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	380 nM
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	1400 nM
87	(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	680 nM
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	11 nM	1300 nM
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	280 nM
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	260 nM
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	29 nM	2300 nM
92	(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	250 nM
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	2000 nM
94	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	230 nM
95	(rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	21 nM	1800 nM
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	350 nM
97	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	200 nM
98	(rac)-3-[(5-Fluoro-2-[4-[(3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il])fenoxi]metil]benzonitrilo	3 nM	180 nM
99	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	250 nM
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	1300 nM
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	500 nM
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-il]oxi]-4-fluorofenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	800 nM
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	1200 nM
104	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	2 nM	54 nM
105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	3 nM	140 nM
106	(rac)-N-3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	400 nM
107	(rac)-[Etil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil)óxido-λ ⁶ -	4 nM	360 nM

①	Nomenclatura	②	③
	sulfaniliden]cianamida		
108	(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	1000 nM
109	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluor-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	24	780
110	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluor-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	9	1100
111	(rac)-[3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino]-5-metilbencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	3 nM	250 nM
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]}fenoxi)metil)prop-2-en-1-ol	4 nM	730 nM
113	(rac)-[Ciclopropil](3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	2nM	300nM

Table 3: Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa/MaTu/ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por compuestos según la presente invención. Determinada como se describe anteriormente (Método 3. de la sección de Materiales y Métodos). Todos los valores de IC₅₀ (concentración inhibitora a 50% de efecto máximo) se indican en nM o μM, “n.t.” significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo.

5

①: Número de compuesto

②: Inhibición de la proliferación de células HeLa

③: Inhibición de la proliferación de células HeLa/MaTu/ADR

④: Inhibición de la proliferación de células NCI-H460

10 ⑤: Inhibición de la proliferación de células DU145

⑥: Inhibición de la proliferación de células Caco-2

⑦: Inhibición de la proliferación de células B16F10

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	(rac)-[3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	1000	380	360	390	390	360
2	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1100	400	1300	740	1300	1000
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	970	440	1200	670	1300	1000
5	{[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il]}amino)bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	100	270	210	260	250	270
6	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	<100	200	160	180	270	250
9	(rac)-[3-{[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]}amino]bencil(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	400	960	980	900	800	1000
10	(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina						
15	(rac)-1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea	390	940	1000	370	1000	620
16	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	950	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
17	1-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	580	600	540	580	800	410
24	(rac)-N-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]acetamida	490	520	760	680	710	940
25	(rac)-[(3-{[4-(2-metoxifenil)-1,3,6-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
29	(rac)-[(3-{[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	510	760	720	540	760	960
30	(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1200	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
37	(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	630	750	920	500	810	720
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
42	(rac)-[(3-{[4-(2-[4-fluorobencil)oxi]fenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	610	520	370	590	680	680
43	(rac)-4-{2-[4-(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	590	1100	530	800	1100	800
44	(rac)-N-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]metanosulfonamida	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
48	(rac)-[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	330	400	410	280	420	320
50	[(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	260	190	310	140	350	250
51	(rac)-[(3-fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	300	240	230	240	290	340
52	(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	410	140	650	340	690	550
55	(rac)-4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1000	850	980	990	890	n.t.
56	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	370	780	350	370	860	470
56.a	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero	350	270	340	340	430	340

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	1						
56.b	4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	540	540	470	400	540	390
59	(rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
59.a	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
59.b	N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
64	(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	400	280	360	290	350	320
66	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1700	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
68	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	410	3000	1100	460	1300	740
70	(rac)-[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden)cianamida	150	120	230	79	170	130
71	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden)cianamida; enantiómero 1	100	120	160	120	130	110
72	[(3-Fluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil- λ^6 -sulfaniliden)cianamida; enantiómero 2	71	120	160	110	190	160
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	240	280	260	200	300	150
74	4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	310	340	330	360	390	340
75	4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	260	210	220	170	310	240
76	(rac)-4-[2-(2-Ciclopropil)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	630	560	480	300	520
78	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	650	260	390	370	760	500
79	4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	440	350	420	380	390	370
80	(rac)-4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	730	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
81	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	860	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
82	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	180	190	180	130	180	150

ES 2 549 529 T3

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
83	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	110	640	180	180	210	220
84	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	120	340	180	180	180	210
85	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	330	560	230	190	51	280
86	(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
87	(rac)-4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	560	450	570	610	800	590
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	380	700	890	730	780	810
89	(rac)-4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	450	370	420	520	470
90	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	170	100	110	110	80	100
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
92	(rac)-4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	470	360	170	380	430	390
93	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	680	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
94	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	110	190	200	140	220	180
95	(rac)-4-{2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
96	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
97	(rac)-4-{2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	940	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
98	(rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il])fenoxi)metil)benzotrilo	140	260	120	120	150	130
99	(rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	120	180	150	120	230	200
100	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	920	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
101	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	330	350	360	340	240	340
102	(rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-il]oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	340	140	150	95	160	140
103	(rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1100	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
104	(rac)-4-[4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(S-	110	240	110	120	150	120

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
	metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina						
105	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	110	71	130	120	81	140
107	(rac)-[Etil(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	230	340	450	280	500	300
108	(rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
111	(rac)-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}-5-metilbencil) (metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	100	170	270	110	220	130
112	(rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]}fenoxi)metil)prop-2-en-1-ol	330	390	320	300	350	320

Tabla 4: Solubilidad termodinámica de compuestos según la presente invención en agua a pH 6,5 según se determina mediante el método de matraz de agitación en equilibrio descrito bajo Método 4. de Materiales y Métodos.

①: Número de compuesto

5 ②: Solubilidad en mg/l.

①	Nomenclatura	②
3	(-)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	601
4	(+)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	479
10	(rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	130
16	1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1	323
17	1-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2	429
22	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	787
23	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	888
31	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	1000
32	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	1000
39	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	819
40	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	865
49	[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	88
50	[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	126
54	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	120
73	(rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1220

①	Nomenclatura	②
77	(rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	256
88	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	884
91	(rac)-4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	104

Tabla 5: Inhibición de anhidrasa carbónica 1 y anhidrasa carbónica 2 según se determina mediante el ensayo de la anhidrasa carbónica descrito anteriormente

①: Número de compuesto

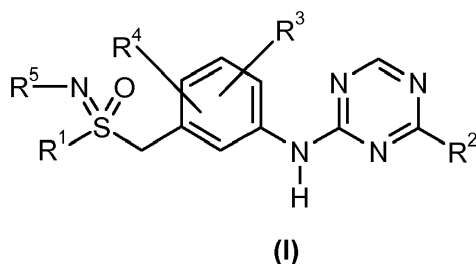
5 ②: Inhibición de anhidrasa carbónica 1: los valores de IC₅₀ (concentración inhibidora a 50% de efecto máximo) se indican en (mol/l)

③: Inhibición de anhidrasa carbónica 2: los valores de IC₅₀ (concentración inhibidora a 50% de efecto máximo) se indican en (mol/l)

①	Nomenclatura	②	③
3	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1	>1.0E-05	>1.0E-05
4	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2	>1.0E-05	>1.0E-05

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

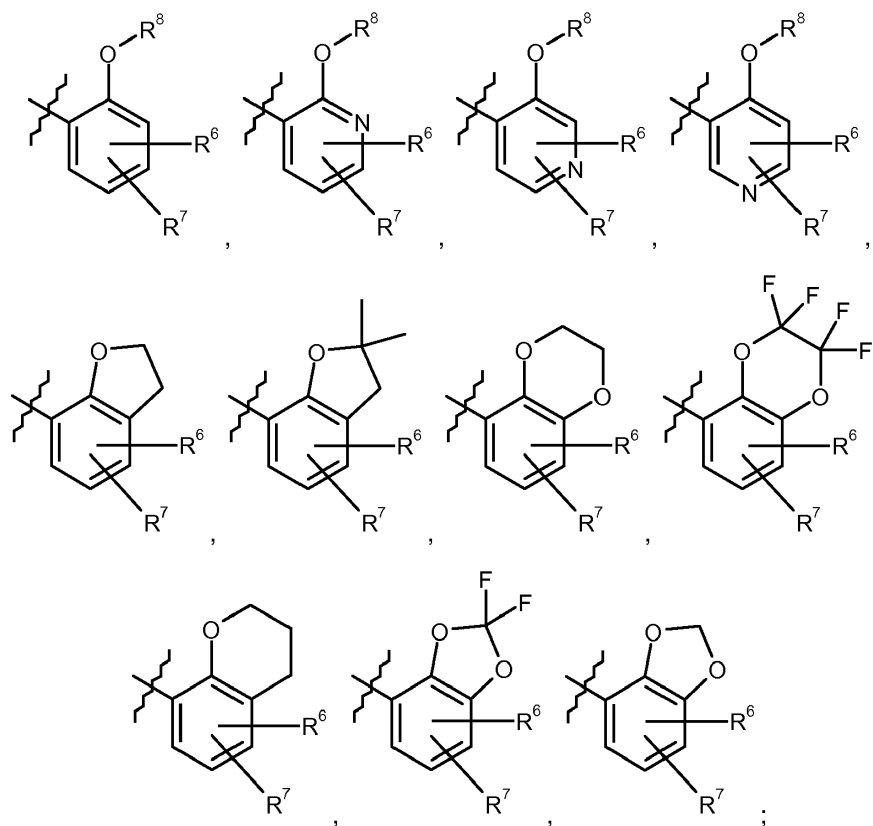


en la que

5 R¹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquilo de C₁-C₃- o heteroaril-alquilo de C₁-C₃-,

10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₆-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado de



15 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo,

20 en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados

de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

5 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

10 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alqueno de C₂-C₃-, alquino de C₂-C₃-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo,

15 en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

20 b) un grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alqueno de C₂-C₃-, alquino de C₂-C₃-;

25 c) un grupo heterociclilo-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, alqueno de C₂-C₃-, alquino de C₂-C₃-;

30 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

35 e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

40 f) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

45 g) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-;

50 R⁹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

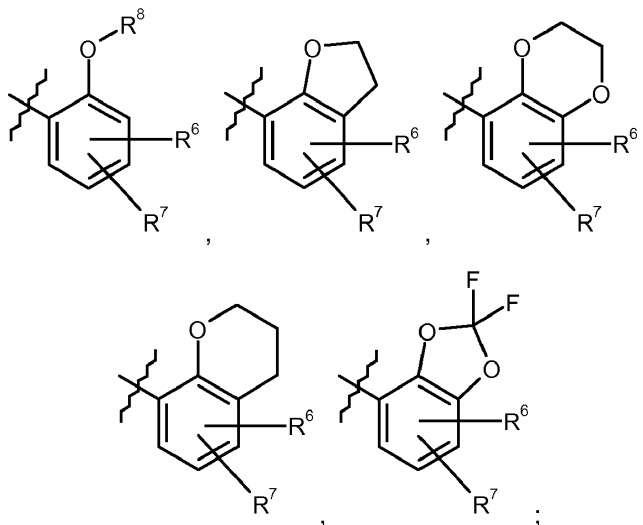
55 R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇-, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo de C₁-C₃-, alcoxi de C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquilo de C₁-C₃-, fluoroalcoxi de C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ representa un grupo seleccionado de alquilo de C₁-C₆-, cicloalquilo de C₃-C₇- o heterociclilo-;

R² representa un grupo seleccionado de



5 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o alquilo de C₁-C₃;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁-C₆;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

10 R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alqueno de C₂-C₃, alquino de C₂-C₃, cicloalquilo de C₃-C₇, heterociclilo-, fenilo, heteroarilo,

15 en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇, heterociclilo-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₃, halo-alquilo de C₁-C₃;

b) un grupo fenilo;

20 c) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, grupo fenilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo de C₁-C₃-, halo-alquilo de C₁-C₃;

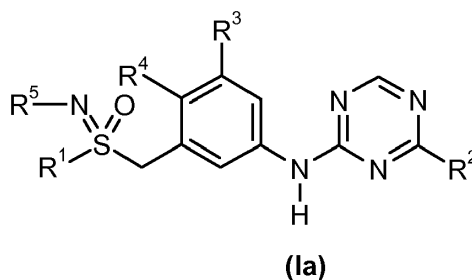
d) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, grupo heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno;

R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

25 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

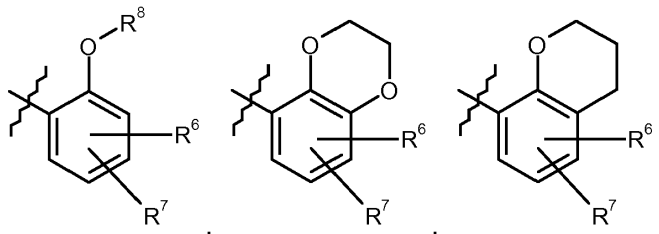
3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2 de fórmula general (Ia)



en la que

R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆- o cicloalquilo de C₃-C₇;

R² representa un grupo seleccionado de



5 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquilo de C₁-C₃;

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

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

10 a) un grupo alquilo de C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, alquenoilo de C₂-C₃-, alquinoilo de C₂-C₃-, cicloalquilo de C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquilo de C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de halógeno, ciano, halo-alquilo de C₁-C₃-;

15 b) un grupo fenil-alquilo de C₁-C₃-, grupo fenilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquilo de C₁-C₃-;

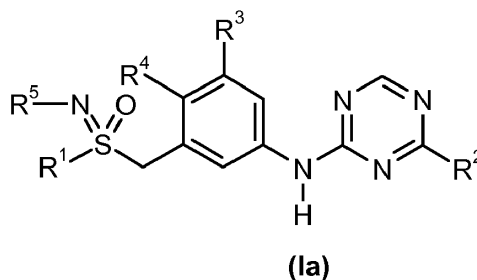
c) un grupo heteroaril-alquilo de C₁-C₃-, grupo heteroarilo el cual está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno;

20 R⁹ representa un grupo alquilo de C₁-C₆;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno o alquilo de C₁-C₆;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. El compuesto según la reivindicación 1, 2 o 3 de fórmula general (Ia)



25 en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;

R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo-, 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-, 4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo-;

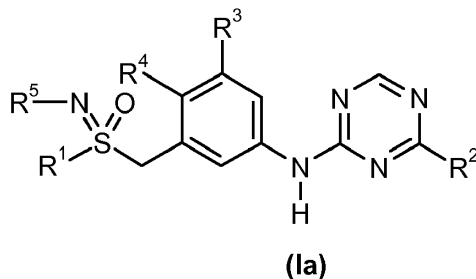
R³ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

30 R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro;

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

R⁹ representa un grupo seleccionado de metilo o etilo;
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5. El compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 o 4 de fórmula general (Ia)



5 en la que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo;

R² representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenilo-, o 4,5-difluoro-2-metoxifenilo-;

R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno;

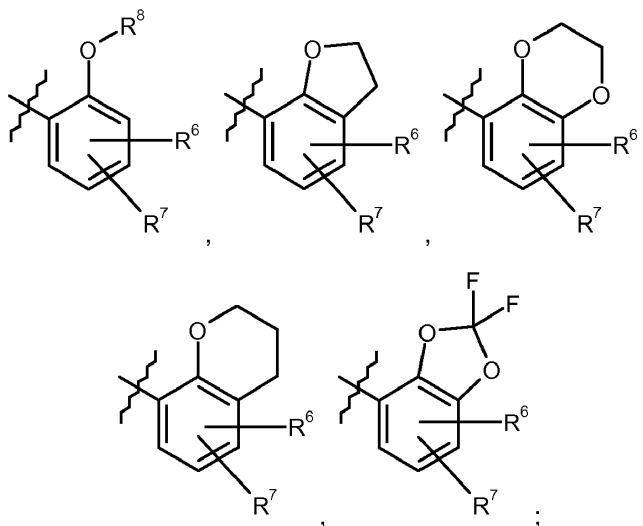
R⁵ representa un átomo de hidrógeno;

10 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que

R¹ representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, ciclopropilo, tetrahidro-2H-piraniilo;

R² representa un grupo seleccionado de



15

R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R⁵ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ o alquilo de C₁-C₆-;

20 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

a) un grupo metilo, etilo, propilo o butilo, grupo el cual está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, etenilo, propenilo, etinilo, propinilo-, ciclopentilo-, ciclohexilo, tetrahidro-2H-piraniilo-, fenilo, piridinilo-, tiazolilo-, oxazolilo, en el que

25

dicho grupo fenilo o piridinilo- está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados de un átomo de flúor o un átomo de cloro, ciano, metilo, o trifluorometilo;

b) un grupo (²H₂)metilo sustituido con un grupo (²H₃)fenilo;

c) un grupo fenilo;

5 d) un grupo bencilo, cuyo anillo fenílico está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, metilo o trifluorometilo-;

e) un grupo piridin-2-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

f) un grupo piridin-3-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

10 g) un grupo piridin-4-ilmetilo-, piridina la cual está opcionalmente sustituida con un átomo de flúor;

h) un grupo tiazolilmetilo-;

i) un grupo oxazolilmetilo-

R⁹ representa un grupo metilo o etilo;

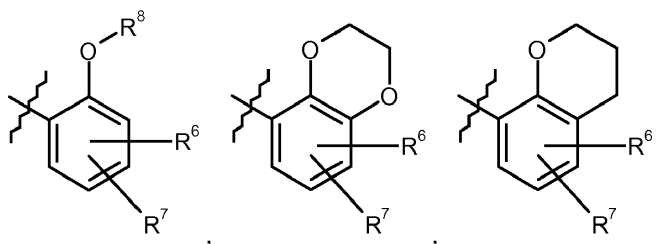
R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, metilo;

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que

R¹ representa un grupo metilo o etilo o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado de



20 R³, representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro o metilo;

R⁴ representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor

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

25 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado de

30 metilo, etilo, prop-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo, 2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ilo, (2Z)-but-2-en-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, but-2-in-1-ilo, ciclohexilmetilo, bencilo, 3-cianobencilo, 3-fluorobencilo, 3-clorobencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo, 3-cloro-5-fluorobencilo, piridin-4-ilo, 2-fluoropiridin-4-ilo, 2,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo;

R⁹ representa un grupo metilo o etilo;

R¹⁰, R¹¹ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

8. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de

35 (rac)-[(3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo,

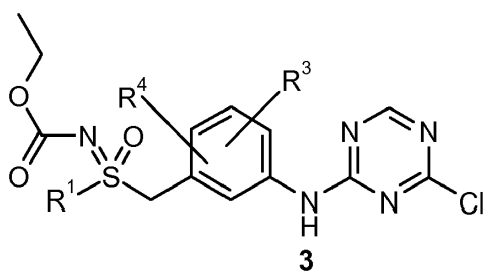
(rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

- 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-[3-([4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden} carbamato de etilo,
 (rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 5 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-[3-([4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 (rac)-4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[3-([4-(4-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 10 (rac)-4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-1-[(3-([4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea,
 15 1-[(3-([4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 1,
 1-[(3-([4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea; enantiómero 2,
 (rac)-[3-([4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 20 (rac)-4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[3-([4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 (rac)-4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 25 (rac)-N-[(3-([4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida,
 (rac)-[3-([4-(2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2-Metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(2-Metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(2-Metoxifenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 30 (rac)-[3-([4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 (rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 35 (rac)-[3-([4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1,3,5-triazin-2-il])amino]bencil(metil)óxido-λ⁶-sulfaniliden}carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,

- 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 5 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 (rac)-N-{3-[(N,S-Dimetilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[3-[[4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 10 (rac)-N-[[3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]metanosulfonamida,
 (rac)-[3-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-[3-[[4-{5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
 (rac)-[metil(óxido)(3-[[4-(2-fenoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
- 15 (rac)-[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 [[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
 [[3-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
 (rac)-[3-fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
- 20 (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 1,
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, enantiómero 2,
 (rac)-4-{2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 25 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[[S-(tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonimidoil]metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-N-{4-Cloro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[3-[[4-{2-[(3,4-diclorobencil)oxi]fenil}-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil](metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo,
- 30 (rac)-4-{2-[(3,4-Diclorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-(4-Fluoro-2-[[$(^2\text{H}_5)$ fenil($^2\text{H}_2$)metil]oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 4-{2-(1-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
- 35 (rac)-4-{4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

- 4-{4-Fluoro-2-[1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina, mezcla de 4 estereoisómeros,
- (rac)-[(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfaniliden]cianamida,
- 5 [(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1,
- [(3-Fluoro-5-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]]amino}bencil)(metil-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2,
- (rac)-4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
- 10 4-[2-(But-2-in-1-il)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- (rac)-4-[2-(2-Ciclopropil)etoxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
- 4-[4-Fluoro-2-(prop-2-in-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- 15 (rac)-4-[2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
- 20 4-[4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(prop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 25 (rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-propoxifenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 30 (rac)-4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(1,2-oxazol-3-ilmetoxi)fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[2-[(3-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(4-fluoro-3-metilbencil)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- 35 (rac)-4-[2-[(3-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-3-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il}]]fenoxi)metil]benzoniitrilo,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,
- (rac)-4-[4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil]-N-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,

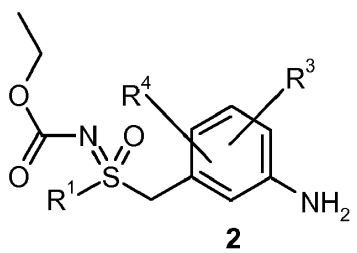
- (rac)-4-{2-[(2Z)-But-2-en-1-il]oxi}-4-fluorofenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-4-{4-Fluoro-2-[(3,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 5 (rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,
 (rac)-[Etil(3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 (rac)-N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
 N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 1,
 N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina; enantiómero 2,
 10 (rac)-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 (rac)-2-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il])fenoxi}metil)prop-2-en-1-ol,
 (rac)-[Ciclopropil](3-{[4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)óxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida,
 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.
9. Un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el
 15 tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de
 enfermedades cardiovasculares.
10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8
 en combinación con al menos uno o más ingredientes activos adicionales.
11. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8
 20 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
12. La combinación farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos
 hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.
13. La composición farmacéutica según la reivindicación 11 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos
 hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.
- 25 14. Un compuesto de fórmula general (3)



en la que

R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) según una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 7.

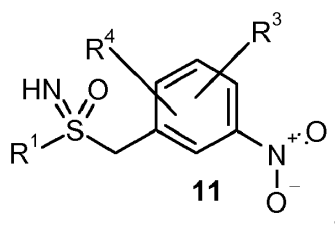
- 30 15. Un compuesto de fórmula general (2)



en la que

R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

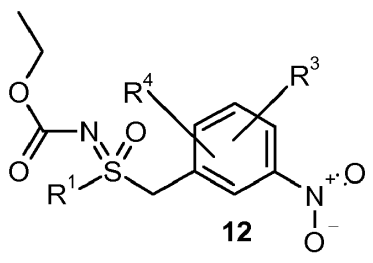
- 5 16. Un compuesto de fórmula general (11)



en la que

R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 10 17. Un compuesto de fórmula general (12)



en la que

R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) o (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15