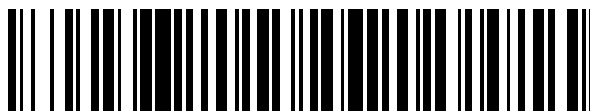


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 132**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10805286 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2516405**

54 Título: **Derivados de 4-fenilamino pirimidina dotados de actividad inhibidora de proteína quinasas**

30 Prioridad:

**21.12.2009 HU P0900798**

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

**02.02.2016**

73 Titular/es:

**VIROSTATICS S.R.L. (100.0%)  
Viale Umberto I, 46  
07100 Sassari, IT**

72 Inventor/es:

**GREFF, ZOLTÁN;  
VARGA, ZOLTÁN;  
KÉRI, GYÖRGY;  
NÉMETH, GÁBOR;  
ÖRFI, LÁSZLÓ y  
SZÁNTAI KIS, CSABA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 558 132 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-fenilamino pirimidina dotados de actividad inhibidora de proteína quinasas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a aminopirimidinas 4,6-disustituidas y a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, al uso de estos derivados como agentes farmacéuticamente activos, en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con las proteína quinasas, en especial CDK9, por ejemplo, enfermedad citoproliferativa, enfermedad infecciosa, dolor, enfermedad cardiovascular e inflamación. Además, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que contiene al menos uno de los derivados de metilensulfona o metilensulfonamida de aminopirimidinas 4,6-disustituidas y/o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al uso de los compuestos según la invención para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas.

**Antecedentes de la invención**

15 Las proteína quinasas tienen la función de transferir el grupo fosfato de ATP a uno o múltiples grupos OH de una proteína de sustrato. En este proceso, desempeñan una función catalítica en las reacciones de fosforilación en las células vivas. La fosforilación es la forma de transmisión de información a nivel biomolecular y puede regular la actividad de ciertas proteínas que, típicamente, son otras proteína quinasas. Existen aproximadamente 1000 proteína quinasas conocidas. Existen proteína quinasas receptoras, que están localizadas en las membranas celulares, y proteína quinasas no receptoras, que se localizan en el plasma celular. Se habla de proteína tirosina quinasas cuando es posible fosforilar el grupo OH de tirosina y de proteína serina-treonina quinasas cuando se puede fosforilar el grupo OH de serina o treonina. Las CDKs son proteína serina-treonina quinasas no receptoras que requieren ciclina para su actividad (proteína quinasas dependiente de ciclina, por sus siglas en inglés).

25 Uno de los procesos más importantes y fundamentales en biología es la división de las células durante el ciclo celular. Este proceso garantiza la producción controlada de generaciones subsiguientes de células con una función biológica definida. Se trata de un fenómeno altamente regulado y responde a un conjunto variado de señales celulares tanto desde el interior de la célula como procedentes de fuentes externas. Las quinasas dependiente de ciclina (CDKs) juegan un papel clave en la regulación del mecanismo del ciclo celular. Estos complejos están formados por dos componentes: una subunidad catalítica (la quinasa) y una subunidad reguladora (la ciclina). Hasta la fecha, se han identificado trece subunidades de quinasa en el ser humano (Chen et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 354, 735-40; S. Mani et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2000, 9(8), 1849-1870; J.C. Sergere et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 276, 271-277; D- Hu et al., *J. Biochem. Chem.*, 2003, 278(10), 8623-8629).

30 Se sabe que las CDKs intervienen en la regulación de la proliferación celular. Por lo tanto, los inhibidores de CDK podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos de la proliferación celular tales como cáncer, neurofibromatosis, psoriasis, infecciones fúngicas, choque endotóxico, rechazo de trasplante, proliferación de las células de la musculatura lisa vascular asociada con la arterioesclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, glomerulonefritis y estenosis y reestenosis postoperatorias (Patente de EE.UU. N° 6.114,365).

35 Asimismo, se sabe que las CDKs intervienen en la apoptosis. En consecuencia, los inhibidores de CDK podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis de origen autoinmune (mediada por inmunocomplejos), artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria y diabetes autoinmune; enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia de la musculatura vertebral y degeneración cerebelar; síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, ictus y lesión de reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades del hígado inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol; enfermedades hematológicas, por ejemplo, anemia crónica y anemia aplásica; enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético, por ejemplo, osteoporosis y artritis, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor oncológico, así como para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Patente de EE.UU. N° 6.107.305 y documento WO 02/100401).

40 Se sabe, adicionalmente, que los inhibidores de CDK se podrían usar para el tratamiento de enfermedades infecciosas inducidas por virus tales como VEB, VHB, VHC y VIH (documento WO 02/100401). Recientemente, se ha descrito que la inhibición de CDKs podría afectar a la replicación de VIH-1 (C. de la Fuente, *Current HIV Research*, 2003, 1(2), 131-152; Y.K. Kim et al., *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22(13), 4622-4637). Se ha informado de que CDK9, en especial, resulta esencial para la replicación del VIH-1 (H.S. Mancebo et al., *Genes Dev.* 1997, 11(20), 2633-44; O. Flores et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96(13), 7208-13). Igualmente, CDK9 interviene en el desarrollo del dolor: tanto la ciclina T1 como CDK9 estimulan la actividad promotora basal del TNF $\alpha$ , una citoquina proinflamatoria y mediadora del dolor que controla la expresión de redes genéticas inflamatorias. Para la mediación de las respuestas del receptor celular de TNF resulta crucial la vía del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF $\kappa$ B). El TNF $\alpha$  desencadena el reclutamiento de genes de citoquinas, en tanto que NF $\kappa$ B interacciona con el complejo p-TEFb para estimular la transcripción de genes

(Barboric M. Et al., NFkB Binds P-TEFb to Stimulate Transcriptional Elongation by RNA Polymerase II. *Molecular Cell*, 2001, Vol. 8, 327-337).

Adicionalmente, se ha demostrado que CDK9 es una molécula de enlace de TRAF2, un miembro del complejo receptor TNF $\alpha$  (MacLachlan T.K. et al., Binding of CDK9 to TRAF2. *J. Cell Biochem.*, 1998, 71(4), 467-478), mientras que recientemente se ha identificado GP130, una subunidad del complejo receptor IL-6 proinflamatorio, como otra molécula de enlace potencial de CDK9 (Falco G.D. et al., CDK9, a member of the cdc2-like family of kinases, binds to gp130, the receptor of the IL-6 family of cytokines. *Oncogene*, 2002, 21(49), 7464-7470). Por lo tanto, se puede considerar que CDK9, como elemento clave en la señalización de TNF $\alpha$  e interleuquina, así como de la expresión mediada por NFkB de varios genes (por ejemplo, citoquinas como mediadoras del dolor), es un objetivo central para el tratamiento del dolor inflamatorio.

Existe, igualmente, una fuerte relación entre CDK9 y la hipertrofia cardíaca (analizada en Sano & Schneider, *Circulation Research*, 2004, 95, 867) y se espera que los inhibidores de CDK9 sean eficaces en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como la hipertrofia cardíaca.

La mayor parte de los inhibidores de CDK conocidos tales como olomoucine, roscovitina (CYC202), purvalanoles, indolinonas, paullones y 7-hidroxi-estaurosporina están dirigidos a la inhibición de CDK1 y CDK2, con la actividad antitumoral como objetivo (*Current Opinion in Pharmacology*, 2003, 3.1-9). A. Huwe et al. (A. Huwe et al., *Agnew Chem Int Ed Engl*, 2003; 42(19): 2122-38) ofrecen un resumen de los inhibidores de CDK conocidos. Flavopiridol se describe como un inhibidor de bajo peso molecular, pero no selectivo, de CDKs, incluida CDK9 (W. Filgueira de Azevedo et al., *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 2002, 293(1), 566-571). Otros compuestos que han demostrado inhibir las CDKs son estaurosporina, foscapsina e himenialdisina.

En el documento WO 02/12198 se describe el uso de derivados de 4-aminopirimidina como agentes neuroprotectores. Generalmente, estos compuestos contienen como residuo básico una amina sustituida en posición para de la parte anilino del anillo de la molécula, y se asegura que estos compuestos no inhibieron la actividad de MEK 1/2 quinasa en neuronas P19. La Patente de EE.UU. N° 3.950.525 describe el uso de 4-amino-6-amil-pirimidinas como inhibidores de la agregación plaquetaria y broncodilatadores. La Patente de EE.UU. N° 3.478.030 describe la síntesis de derivados de anilino aminopirimidina sustituidas con benzamida. Estos compuestos se utilizan como potentes dilatadores de las arterias coronarias. El documento WO 02/79197 describe el uso de derivados de 2-aminopirimidina sustituidos con arilo como inhibidores de proteína quinasas, por ejemplo, como inhibidores de JNK, GSK-3, Src, Lck o CDK2. En el documento WO 05/026129 se describen determinadas aminopirimidinas 4,6-disustituidas. El documento WO 05/026129 describe derivados que son útiles como agentes farmacéuticamente activos, especialmente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas, incluidas las enfermedades oportunistas, enfermedades causadas por priones, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunes, trastornos bipolar y clínico, enfermedades cardiovasculares, enfermedades citoproliferativas, diabetes, inflamación, rechazo de trasplantes, disfunción eréctil, enfermedades neurodegenerativas e ictus. Sin embargo, las aminopirimidinas 4,6-disustituidas que se describen en el documento WO 05/026129 son estructuralmente diferentes de las que se describen en la presente solicitud.

El documento WO 06/125616 describe el uso de inhibidores de CDK, incluidos inhibidores de CDK9, tales como las aminopirimidinas 4,6-disustituidas dadas a conocer en el documento WO 05/026129 para el tratamiento del dolor y enfermedades inflamatorias.

Existe una importante necesidad clínica, no resuelta, de desarrollar inhibidores de CDK que sean útiles para tratar diversos estados clínicos o enfermedades asociadas con la activación de CDK, en particular aquellos estados o enfermedades relacionadas con la actividad quinasa de CDK9, que se asocia con las enfermedades citoproliferativas, enfermedades infecciosas, dolor, enfermedades cardiovasculares e inflamación.

En los documentos WO 2005/026129, WO 2008/132138 y US 2008/0275063 se reivindican compuestos que tienen una estructura similar, pero en los compuestos descritos no hay una cadena de alquileo entre el grupo metilensulfona o metilensulfonamida y el resto arilo.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de la presente invención o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden usar como un inhibidor de una proteína quinasa, preferiblemente como inhibidor de una proteína quinasa celular.

En una realización particular de estos aspectos, dicha proteína quinasa celular es una proteína quinasa dependiente de ciclina (CDK). La proteína quinasa dependiente de ciclina se puede seleccionar del grupo que comprende: CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK11, CDK12, CDK13, CrkRS (Crk7, proteína quinasa 7 relacionada con CDC2), CDKL1 (similar 1 de quinasa dependiente de ciclina); KKIALLRE, CDKL2 (similar 2 de quinasa dependiente de ciclina), KKIAMRE, CDKL3 (similar 3 de quinasa dependiente de ciclina), NKIAMRE, CDKL4, similar 1 de quinasa dependiente de ciclina, CDC2L1 (similar 1 a ciclo 2 de división celular), PITSLRE B, CDC2L1 (similar 1 a ciclo 2 de división celular), PITSLRE A, CDC2L5 (similar 5 a ciclo 2 de división celular), PCTK1 (PCTAIRE proteína quinasa 1), PCTK2 (PCTAIRE proteína quinasa 2), PCTK3 (PCTAIRE proteína quinasa 3) o

PFTK1 (PFTAIRE proteína quinasa 1). En realizaciones particulares de este tipo, dicha proteína quinasa dependiente de ciclina es CDK9.

5 Aunque sólo está comprobado el efecto inhibidor de CDK9, cabe esperar la inhibición de otras CDKs dada la estrecha relación existente entre las quinasas dependientes de ciclina. El experto puede suponer que los compuestos de esta invención también pueden inhibir otras quinasas debido al sitio de unión de ATP altamente preservado que está presente en todas las proteína quinasas. La gran mayoría de inhibidores de molécula pequeña bloquean las quinasas a través de la fijación al sitio de unión de ATP, de modo que estos inhibidores poseen un efecto inhibitorio general sobre las proteína quinasas (incluidas las CDKs, por supuesto).

10 De acuerdo con el estado actual de la técnica, se considera más apropiado desarrollar inhibidores múltiples de quinasas que inhibidores selectivos, puesto que podrían bloquear vías alternativas de señalización, y de este modo exhiben un efecto celular e *in vivo* potenciado. Sin embargo, la inhibición selectiva de CDK9 también puede ser útil, sobre todo en el tratamiento de infecciones de VIH. Es posible evitar la aparición de efectos adversos inesperados mediante la inhibición de solamente una quinasa clave.

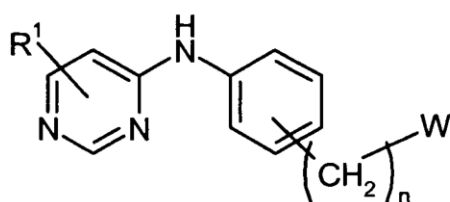
15 En lo que se refiere al sitio de unión de ATP altamente preservado que se presenta en todas las proteína quinasas, se trata de una suposición bien fundamentada de que los compuestos según la invención tienen un efecto inhibitorio general de proteína quinasas, en especial, de CDK.

### Compendio de la invención

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos de fórmula general (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables dotados de actividad inhibitoria de las proteína quinasas, preferiblemente de proteína quinasas dependientes de ciclina (CDK), que puedan ser utilizados como agentes farmacéuticamente activos, en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de una o múltiples enfermedades o estados clínicos seleccionados de: enfermedades citoproliferativas tales como cáncer; enfermedades infecciosas tales como enfermedades infecciosas por agentes retrovirales, incluido el VIH; dolor tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático; enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardiaca; e inflamación, así como composiciones que comprenden al menos uno de dichos compuestos y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingredientes farmacéuticamente activos. La invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades citadas.

30 Características ventajosas, aspectos y detalles adicionales de la invención resultan evidentes a partir de la descripción, los ejemplos, los dibujos y las reivindicaciones.

Según el primer aspecto de la invención, ésta se refiere a nuevos compuestos de aminopirimidina 4,6-disustituida de fórmula general (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables



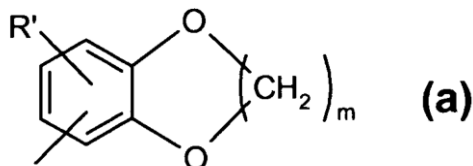
(I)

en la que

35 R<sup>1</sup> es

- halógeno
- vinileno-arilo;
- arilo, que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados del grupo siguiente:
  - 40 - alcoxi, que está sustituido en algunas realizaciones con uno o múltiples halógenos, o con arilo que, en algunas realizaciones, puede estar sustituido adicionalmente con uno o múltiples halógenos;
  - halógeno;
  - alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos o alcoxis, preferiblemente halógenos,
  - 45 - alquil-ariloxi, que puede estar sustituido con alcoxi que, opcionalmente, está sustituido con uno o múltiples halógenos,

- 5
- aminocarbonilo,
  - amino, que está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo,
  - alquiltio,
  - alquilsulfinilo o alquilsulfonilo,
  - ariloxi,
  - hidroxilo,
- un grupo de fórmula (a)

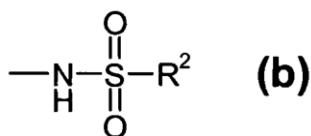


en la que m es 1, 2 ó 3, preferiblemente 1, y R' es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

- 10
- heteroarilo;

W es un

- grupo de fórmula (b)



en la que R<sup>2</sup> significa

- 15
- alquilo, alcoxi o arilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o múltiples halógenos,
  - heteroarilo,
  - bencilo, que opcionalmente está sustituido con uno o múltiples halógenos, alquilo o alcoxis,
  - amino, que opcionalmente está sustituido con uno o dos alquilo;
- 20
- un grupo heteroarilo, que opcionalmente está sustituido con un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-heterocicloalquilo, en el que k es 0, 1, 2 ó 3;
  - NH-R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aminoalquilo, aminoarilo o aminoheteroarilo, o R<sup>3</sup> es -CO-arilo, -CO-NH-arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos; y
- 25
- n es 1, 2, 3 ó 4.

En realizaciones particulares de la invención, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona del grupo siguiente:

Ejemplo 1:

N-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 2:

30 N-[3-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 3:

N-[3-(6-estiril-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 4:

N-[3-[6-(2-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

35 Ejemplo 5:

N-[3-[6-(2-etoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 6:

N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 7:

N-{3-[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

5 Ejemplo 8:

N-{3-[6-(2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 9:

N-{3-[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 10:

10 N-{3-[6-[2-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 11:

N-{3-[6-o-tolil-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 12:

N-{3-[6-(2-etil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

15 Ejemplo 13:

N-{3-[6-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 14:

N-{3-[6-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 15:

20 N-{3-[6-(2-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 16:

N-{3-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 17:

N-{3-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

25 Ejemplo 18:

N-{3-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 19:

N-{3-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 20:

30 3-{6-[3-(metanosulfonilamino-metil)-fenilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida

Ejemplo 21 (ref.):

N-{3-[6-fenil-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 22:

N-{3-[6-(3-amino-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

35 Ejemplo 23:

N-{3-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 24:

N-{3-[6-(2,4-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 25:

N-{3-[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

5 Ejemplo 26:

N-{3-[6-(2-metoxi-5-metil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 27:

N-{3-[6-benzo[1,3]dioxol-4-il-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 28:

10 N-{3-[6-(2-metilsulfanil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 29:

N-{3-[6-(2-metanosulfanil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 30:

N-{3-[6-[2-(4-trifluorometoxi-fenoximetil)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

15 Ejemplo 31:

N-{3-[6-(2-propoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 32:

N-{3-[6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 33:

20 N-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 34:

N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 35:

N-[4-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

25 Ejemplo 36:

N-[4-[6-[2-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 37:

N-[4-[6-(2-etoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 38:

30 N-[4-[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 39:

N-[4-[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 40:

N-[4-[6-(2-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

35 Ejemplo 41:

N-[4-[6-(2-metilsulfanil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 42:

N-{4-[6-(2,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 43:

N-{4-[6-(2-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

5 Ejemplo 44:

N-{4-[6-(2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 45 (ref.):

N-[4-(6-fenil-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 46:

10 Hidrocloruro de N-{4-[6-(3-amino-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 47:

N-{4-[6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 48:

N-{4-[6-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

15 Ejemplo 49:

N-(4-[6-[2-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 50:

N-(4-[6-[2-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 51:

20 N-(4-[6-(2-isobutoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 52:

N-[4-(6-piridin-3-il-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida

Ejemplo 53:

N-(4-[6-(2-propoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

25 Ejemplo 54:

N-(4-[6-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 55:

N-(4-[6-(2,3-dimetoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 56:

30 N-(4-[6-(2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 57:

N-(4-[6-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

Ejemplo 58:

N-(4-[6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-metanosulfonamida

35 Ejemplo 59:

(1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-amina



Ejemplo 60:

(1H-benzoimidazol-2-il)-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-amina

Ejemplo 61:

(1H-benzoimidazol-2-il)-{3-[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-amina

5 Ejemplo 62:

(1H-benzoimidazol-2-il)-{3-[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-amina

Ejemplo 63:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 64:

10 (3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 65:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 66:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

15 Ejemplo 67:

2-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-isoindol-1,3-diona

Ejemplo 68:

2-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-isoindol-1,3-diona

Ejemplo 69:

20 Hidrocloruro de (3-aminometil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 70:

2,6-dicloro-N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-bencenosulfonamida

Ejemplo 71:

3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencilamida del ácido propano-1-sulfónico

25 Ejemplo 72:

4-fluoro-N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-bencenosulfonamida

Ejemplo 73:

3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencilamida del ácido tiofeno-2-sulfónico

Ejemplo 74:

30 N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-C-fenil-metanosulfonamida

Ejemplo 75:

N-{3-[6-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-metanosulfonamida

Ejemplo 76:

N-[4-[6-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida

35 Ejemplo 77:

(1H-benzoimidazol-2-il)-{3-[6-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-amina

Ejemplo 78:

4-(6-{3-[(1H-benzoimidazol-2-ilamino)-metil]-fenilamino}-pirimidin-4-il)-fenol

Ejemplo 79:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

5 Ejemplo 80:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 81:

(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 82:

10 4-[6-(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenol

Ejemplo 83:

3-[6-(3-benzoimidazol-1-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenol

Ejemplo 84:

4-fluoro-N-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-benzamida

15 Ejemplo 85:

1-(4-fluoro-fenil)-3-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-urea

Ejemplo 86:

(4-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-amina

Ejemplo 87:

20 (4-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 88:

(4-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-[6-(4-fluoro-2-isopropoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 89:

4-[6-(4-benzoimidazol-1-il-metil-fenilamino)-pirimidin-4-il]-fenol

25 Ejemplo 90:

(6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-indol-1-il-metil-fenil)-amina

Ejemplo 91:

(3-indol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Ejemplo 92:

30 (6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina

Ejemplo 93:

[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina

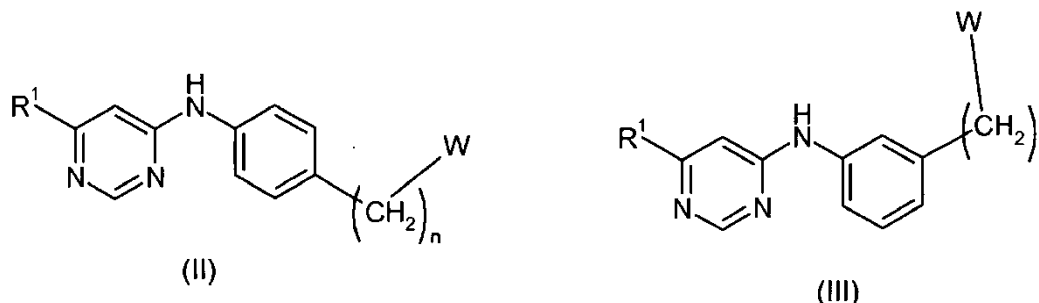
Ejemplo 94:

[6-(4-fluoro-2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina.

35 ref.: compuesto de referencia, en el que el fenilo del significado de R<sup>1</sup> está no sustituido.

**Descripción detallada de la invención**

En realizaciones preferidas, los nuevos compuestos de aminopirimidina 4,6-disustituida según la presente invención son compuestos de la fórmula general (II) o (III),



5 en donde los sustituyentes tienen los significados anteriores. Cabe destacar que los términos alquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, halógeno, etc. usados en las definiciones se proporcionan inmediatamente a continuación.

Los significados preferidos de sustituyentes y símbolos son los siguientes:

El símbolo n es preferiblemente 1 a 3, más preferiblemente 1 ó 2 y, de forma muy especialmente preferida, 1.

10 En el significado de R<sup>1</sup> el arilo es, preferiblemente, fenilo. Opcionalmente, está sustituido con los sustituyentes indicados anteriormente, preferiblemente con alcoxi, halógeno y alquilo. En una realización más preferida, el fenilo está sustituido con un grupo alcoxi (preferiblemente en su segunda posición) y, opcionalmente, con halógeno en una u otras posiciones adicionales. En algunas realizaciones preferidas, este fenilo está disustituido.

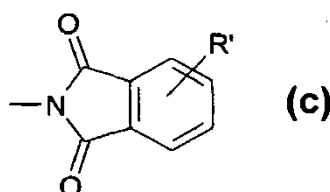
En otra realización preferida, R<sup>1</sup> es un grupo de (a) en donde m es 1 ó 2, más preferiblemente 1.

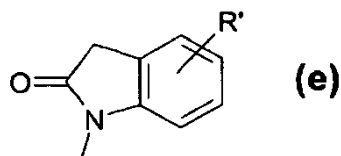
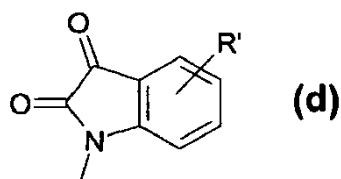
15 En otra realización preferida, R<sup>1</sup> es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, preferiblemente piridina o grupo pirazol, más preferiblemente grupo pirazol.

W tiene los siguientes significados preferidos:

1. a) Un grupo de fórmula (b) en el que R<sup>2</sup> es alquilo-C<sub>1-4</sub>, preferiblemente alquilo-C<sub>1-2</sub>, muy preferiblemente metilo (es decir, los compuestos en los que la parte -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-W es un grupo metanosulfonamida).
- 20 2. En otra realización preferida, R<sup>2</sup> significa heteroarilo que, preferiblemente, es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S, más preferiblemente 1 ó 2 átomos de S. En este caso, R<sup>2</sup> es muy preferiblemente un grupo tiofeno.
3. b) En una realización preferida adicional, W es heteroarilo, más preferiblemente un grupo heteroarilo cíclico fusionado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S (el heteroátomo es preferiblemente N) en uno de los anillos (este anillo puede ser aromático o no aromático), y el otro anillo es un anillo de benceno (estos dos anillos están fusionados entre sí para formar el grupo heteroarilo bicíclico fusionado). Más preferiblemente, el grupo heteroarilo bicíclico fusionado es un grupo indolilo o isoindolilo. Preferiblemente, este anillo heteroarilo bicíclico fusionado se une con el grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> de fórmula (I) a través de su átomo N. El grupo heteroarilo bicíclico fusionado puede estar sustituido con 1 ó 2 grupos oxo en el anillo que contiene el heteroátomo (preferiblemente, nitrógeno). El grupo heteroarilo bicíclico fusionado también puede estar sustituido con halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> o alcoxi-C<sub>1-4</sub> en el anillo benceno. Esto indica que en el significado de W, el heteroarilo es preferiblemente un heteroarilo bicíclico fusionado, sustituido opcionalmente con uno o dos (preferiblemente dos) sustituyentes seleccionados del grupo siguiente: oxo, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> o alcoxi-C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente del grupo de oxo y halógeno. En este caso preferido, W es un heteroarilo bicíclico fusionado, opcionalmente sustituido con uno o múltiples (preferiblemente dos) sustituyentes seleccionados del grupo de oxo y halógeno.
- 25
- 30
- 35

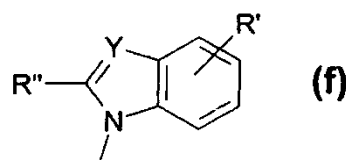
Ejemplos de estos grupos preferidos son los grupos de las fórmulas (c), (d) y (e):





en donde, en realizaciones más preferidas, R' es hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>, muy preferiblemente, hidrógeno.

5 Cuando W significa heteroarilo, en una realización preferida adicional W es un grupo de fórmula (f):

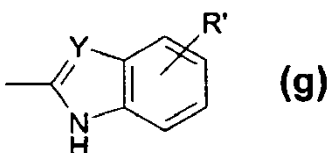


10 en donde Y es C o un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S (preferiblemente, C o N, muy preferiblemente N) y sustituido con R' en el anillo de benceno, en donde R' significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> o alcoxi-C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente, R' es hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>, y de forma muy especialmente preferida, hidrógeno (es decir, un grupo 1-benzimidazolilo que se puede designar como 1-benzoimidazolilo o benzimidazo-1-ilo o benzoimidazo-1-ilo).

15 En una realización preferida adicional, el grupo de fórmula (f) está sustituido con un grupo de R'' que significa hidrógeno o un grupo heterocicloalquilo-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>, en donde k es 0, 1, 2 ó 3, preferiblemente 1 ó 2, muy preferiblemente 1. El heterocicloalquilo es, preferiblemente, un anillo saturado de 4 a 7 átomos, más preferiblemente de 5 ó 6 átomos de anillo, en donde 1 ó 2 miembros de anillo se seleccionan de grupo que consiste en O, S y NR<sup>x</sup> y los átomos restantes son carbono (en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o un sustituyente habitual, preferiblemente alquilo). En una realización más preferida, el heterocicloalquilo es un anillo saturado de 5 ó 6 átomos de anillo, en donde 1 ó 2 miembros de anillo del heteroátomo se seleccionan del grupo que consiste en O, S y NH. El miembro de anillo del heteroátomo es preferiblemente NH. De forma muy especialmente preferida, el grupo de heterocicloalquilo es morfolinilo.

20

25 c) En una realización preferida adicional, W significa un grupo de NH-R<sup>3</sup>. R<sup>3</sup> es preferiblemente hidrógeno o heteroarilo. El grupo heteroarilo es preferiblemente un grupo heteroarilo bicíclico fusionado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S (preferiblemente N) en uno de los anillos (este anillo puede ser aromático o no aromático), y el otro anillo es un anillo benceno (estos dos anillos están fusionados entre sí para formar el anillo heteroarilo fusionado). En una realización más preferida, R<sup>3</sup> es un grupo de fórmula (g):



30 en donde Y es C o un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S (C o N, muy preferiblemente N), opcionalmente sustituido con R' en el anillo benceno, en donde R' significa hidrógeno, halógeno, alquilo-C<sub>1-4</sub> o alcoxi-C<sub>1-4</sub>, más preferiblemente R' es hidrógeno, halógeno o alquilo-C<sub>1-4</sub>, muy preferiblemente hidrógeno (es decir, 2-benzimidazolilo que se puede designar como 2-benzoimidazolilo o benzimidazo-2-ilo o benzoimidazo-2-ilo).

35 En una realización preferida adicional, R<sup>3</sup> es -CO-arilo o -CO-NH-arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos. En una realización más preferida, el arilo es fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno. En otra realización, R<sup>3</sup> es fenilo sustituido con halógeno, preferiblemente con F.

Las realizaciones especialmente preferidas son las siguientes: compuestos de los Ejemplos 5, 6, 7, 13, 35, 37, 39, 48, 53, 54, 56, 64, 65, 66, 68, 69 y 71. Estos compuestos exhibieron efecto inhibidor de CDK9 en un intervalo nanomolar o nanomolar bajo y este hecho permite a los autores de la presente invención esperar un uso beneficioso

de los mismos en la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los siguientes compuestos mostraron la mejor actividad farmacéutica: compuestos de los Ejemplos 5, 6, 48, 53, 56, 64, 65, 66 y 68, en especial aquellos en los que se presenta un resto 1-benzimidazolilo (como un significado de W en la fórmula general (I): véanse los Ejemplos 64, 65 y 66.

5 En el contexto de la presente invención, la fórmula general (I) incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención. El término "estereoisómero", como se usa en este documento, incluye todas las formas estereoisómeras posibles, incluidas todas las formas quirales, diastereoisómeras, racémicas y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, a menos que se indique concretamente la estereoquímica o la forma isómera específicas. Cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o múltiples centros  
10 quirales, se incluyen todas las formas enantiómeras y diastereoisómeras posibles, así como el racemato. En la técnica, son bien conocidos los métodos para preparar formas ópticamente activas tales como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales iniciales ópticamente activos. Se considera que todos los procedimientos que se utilizan para preparar compuestos de la presente invención e intermedios realizados durante los mismos forman parte de la presente invención.

15 En el contexto de la presente invención, se pretende incluir todas las formas cristalinas y polimorfos de la presente invención.

El término "sal" significa cualquier compuesto iónico formado entre una de las realizaciones de la presente invención y una molécula ácida o básica capaz de donar o aceptar una partícula iónica a/de su molécula asociada. También están incluidas las sales de amina cuaternaria.

20 Aunque se pueden utilizar otras sales, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido o base tal como una cantidad equivalente, en un medio en el que precipite la sal o en un medio acuoso, seguido de liofilización.

Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-  
25 hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en este documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (conocidos también como tosilatos), undecanoatos y similares. Además, se conocen los ácidos considerados en general adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos.

30 El término "solvato" significa un compuesto formado por la combinación de moléculas disolventes con moléculas o iones del soluto (solvatación). El soluto puede ser una cualquiera de las realizaciones de la presente invención y el disolvente puede ser agua o cualquier disolvente orgánico.

El término "halógeno" significa átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

35 El término "alquilo" hace referencia a grupos de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen 1 a 6 átomos de carbono (que se pueden designar también como alquilo-C<sub>1-6</sub>). Estos grupos pueden estar ramificados o no. Ejemplos de alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y s-hexilo.

Además, el término pretende incluir grupos alquilo tanto no sustituidos como sustituidos, en donde estos últimos se refieren a restos alquilo que tienen uno o múltiples átomos de hidrógeno sustituidos con sustituyentes habituales de los grupos alquilo, seleccionados preferiblemente de los grupos siguientes: halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, amino y nitro. En realizaciones preferidas, los grupos alquilo están no sustituidos o sustituidos con halógeno. Si se utiliza otro tipo de sustituyente, este se indica en la definición [por ejemplo, (alquilo) (ariloxi), alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo].

45 El término "arilo" pretende significar cualquier resto aromático monocíclico o policíclico que contiene 6 a 14 miembros de carbono, preferiblemente 6 a 10 miembros de carbono por anillo. Esto incluye un anillo de benceno o un sistema de anillos de benceno fusionados a uno o múltiples anillos de benceno adicionales para formar, por ejemplo, sistemas de anillo de antraceno, fenantreno o naftaleno.

El grupo fenilo es un significado preferido de "arilo".

50 Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" se refiere a cualquier resto aromático mono- o policíclico estable que contiene uno o múltiples heteroátomos nitrógeno, azufre y/u oxígeno, junto con los átomos de carbono que forman anillo. Los restos heteroarilo contienen 5 a 13 miembros por anillo, preferiblemente 5 a 10. La expresión abarca tales anillos policíclicos en los que al menos uno de los anillos es aromático. Además, la expresión abarca también todas las formas tautómeras.

Adicionalmente, el término pretende incluir grupos heteroarilo tanto no sustituidos como sustituidos. En caso de que uno o múltiples átomos de hidrógeno estén sustituidos con sustituyentes habituales de los grupos heteroarilo, el o los sustituyentes se pueden seleccionar de los grupos siguientes: halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, ciano, amino y nitro. N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos son asimismo sustituciones admisibles cuando la sustitución se lleva a cabo en un heteroátomo. En realizaciones preferidas, el grupo heteroarilo está no sustituido o sustituido con halógeno.

Ejemplos de grupos "heteroarilo" usados en este documento incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxo-piridilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazilo, pirazinilo, pirimidilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo y las versiones sustituidas de los mismos.

El término "ariloxi" pretende significar un acoplamiento de grupos arilo por medio de oxígeno.

El término "heteroariloxi" pretende significar un acoplamiento de grupos heteroarilo por medio de oxígeno.

El término "alcoxi" pretende significar un acoplamiento de grupos alquilo por medio de oxígeno.

El término "alquiltio" pretende significar un acoplamiento de grupos alquilo por medio de azufre.

El término "vinilen-arilo" pretende significar un acoplamiento de grupos arilo por medio de un grupo -CH=CH-vinilo.

El término "heterocicloalquilo" pretende significar un anillo saturado de 4 a 7 átomos, preferiblemente 5 ó 6 átomos de anillo, en donde 1 ó 2 miembros de anillo se seleccionan del grupo que consiste en O, S y NR<sup>x</sup> y los átomos restantes son carbono (en donde R<sup>x</sup> es hidrógeno o un sustituyente habitual, preferiblemente alquilo). En los anillos no hay átomos adyacentes de oxígeno y/o azufre. Ejemplos no limitantes de anillos de heterocicloalquilo son piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, oxazolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopirano, preferiblemente morfolinilo.

En todos los casos en que los nombres de los sustituyentes se encuentran en un orden determinado significa que todos los sustituyentes se encuentran presentes en el orden indicado [por ejemplo, (alquilo-C<sub>1-6</sub>) (aril-C<sub>6-10</sub>-oxi), véase por ejemplo el Ejemplo 30].

En el caso de los compuestos de fórmula general (I), se puede afirmar que cuando se efectúa una sustitución con alquilo en una parte de la molécula, entonces un experto en la técnica puede preparar el correspondiente derivado alcoxi, y viceversa. Además, cuando en la molécula está presente un grupo fenilo o fenilo condensado, los conocimientos del experto en la técnica le permitirán preparar el derivado relacionado que tiene los sustituyentes habituales en el anillo fenilo. En general, los sustituyentes habituales son halógeno, alquilo o alcoxi. En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de la presente invención se usan como agentes farmacéuticamente activos. Aspectos adicionales de la presente invención se refieren al uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica de utilidad para inhibir la actividad de proteína quinasas, preferiblemente en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo de enfermedades citoproliferativas tales como cáncer; dolor tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático; inflamación; enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca; y enfermedades infecciosas tales como infecciones víricas que incluyen el VIH.

En la aplicación práctica de la invención, la enfermedad que se debe someter a profilaxis y/o tratamiento se produce en un individuo tal como un paciente que necesita dicha profilaxis y/o tratamiento. Por "individuo" se entiende un organismo multicelular, por ejemplo un animal tal como un mamífero, incluido un primate. Además de primates tales como el ser humano, es posible tratar una variedad de otros mamíferos mediante el uso de uno o varios compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar otros mamíferos que incluyen, sin limitaciones, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, conejos, ratas, ratones u otras especies bovina, ovina, equina, canina, felina o de roedores. En una realización particular de estos aspectos, el individuo es un ser humano.

Otro asunto de la invención es el de suministrar la composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo uno o múltiples compuestos de fórmula general (I) junto con uno o múltiples materiales auxiliares farmacéuticos habituales. De manera formal, otro asunto es el uso de los compuestos de fórmula general (I) para la preparación de tales composiciones. Los materiales auxiliares que se pueden usar son aquellos que se aplican generalmente en la preparación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, excipientes, diluyentes, vehículos, agentes colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores, tensioactivos, excipientes para la preparación de composiciones de liberación sostenida, etc. Detalles adicionales en este sentido se describen en la obra siguiente: *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Presidente del Consejo Editorial), Pergamon Press, 1990, Volumen 5, Capítulo 25.2). Shudong Wang y Peter M. Fischer (*Trends in Pharmacological Sciences*, 29, 6, 2008, 302-313) describen detalladamente la función de CDK9 en enfermedades tales como los trastornos cardiovasculares y citoproliferativos e infecciones víricas. Teniendo en consideración estos factores, se pueden utilizar determinadas realizaciones de la presente invención, o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo de enfermedades citoproliferativas tales como cáncer; dolor tal como dolor inflamatorio y dolor neuropático; inflamación; enfermedades

cardiovasculares tales como hipertrofia cardiaca; y enfermedades infecciosas tales como infecciones víricas que incluyen el VIH. Adicionalmente, un estudio reciente de Bert M. Klebl y Axel Choidas (*Future Virol.* 1, 3, 2006, 317-330) describe la función de CDK9 en la propagación del virus VIH.

5 Los compuestos según la presente invención se pueden aplicar para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, incluidas las infecciones oportunistas, en un mamífero, incluido el ser humano. Las enfermedades infecciosas, incluidas las infecciones oportunistas, comprenden enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluidas las infecciones oportunistas, están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flavivirus y/o adenovirus. En una opción particular adicional, los retrovirus se seleccionan de lentivirus u oncorretrovirus, en donde el lentivirus se selecciona del grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, 10 VIS, VIHS, CAEV (virus de la encefalitis-artritis caprina), Visna-virus o EIAV (virus de la anemia infecciosa equina), incluidas ciertas opciones en las que el lentivirus es VIH-1 o VIH-2, o en donde el oncorretrovirus se selecciona del grupo que consiste en: HTLV-I, HTLV-II (siglas en inglés de virus linfotrópico de células T humanas) o VLB. En una opción particular adicional, el hepadnavirus se selecciona de VHB, GSHV (virus de la hepatitis de la ardilla de tierra) o WHV (virus de la hepatitis de Woodchuck), incluidas ciertas posibilidades en las que el hepadnavirus es VHB, o en donde el herpesvirus se selecciona del grupo que comprende: SHV I, SHV II (septicemia hemorrágica viral), VEB, 15 VVZ (virus varicela-zóster), CMVH (citomegalovirus humano) o HHV 8, incluidas determinadas opciones en las que el herpesvirus es CMVH, o en donde el flavivirus se selecciona de VHC, Nilo Occidental o Fiebre Amarilla.

Como se usa en este documento, una “enfermedad citoproliferativa” incluye una enfermedad o trastorno que afecta al proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celulares. Como se usa en este documento, un “proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celulares” es un proceso por el cual una célula aumenta su número, tamaño o contenido, por el cual una célula desarrolla un conjunto de características especializadas que difieren de las de otras células, o por el cual una célula se aproxima o se acerca más desde una localización particular o estímulo. Un proceso de crecimiento, diferenciación o proliferación celulares incluye el transporte y degradación de aminoácidos y otros procesos metabólicos de la célula. Un trastorno de proliferación celular puede distinguirse por una aberración de la regulación del crecimiento, proliferación, diferenciación o migración celulares. Trastornos de la proliferación celular incluyen enfermedades o trastornos tumorigénicos. Como se usa en este documento, una “enfermedad o trastorno tumorigénico” incluye una enfermedad o trastorno que se distingue por una aberración de la regulación del crecimiento, proliferación, diferenciación, adhesión o migración celulares, que puede tener como consecuencia la producción o la tendencia a la producción de tumores. Como se usa en este documento, un “tumor” 20 incluye una masa de tejido benigna o maligna. Ejemplos de trastornos de crecimiento o proliferación celulares incluyen, sin limitaciones, tumores, cánceres, enfermedades autoinmunes, enfermedades víricas, enfermedades fúngicas, trastornos neurodegenerativos y enfermedades cardiovasculares.

Como se ha descrito anteriormente, en ciertas realizaciones de la invención los compuestos de la presente invención son agentes farmacéuticamente activos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades citoproliferativas, incluido el cáncer. De este modo, estos compuestos se pueden usar para la fabricación de una formulación farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades citoproliferativas, incluidas tales enfermedades en un mamífero como el ser humano. 35

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en la quimioprevención del cáncer. Quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de un cáncer invasivo mediante el bloqueo del suceso mutagénico inicial o el bloqueo de la progresión de las células pre-malignas, tal como el bloqueo del crecimiento del tumor, que han sufrido ya una agresión, o por la inhibición de la recaída del tumor. Los compuestos descritos en este documento pueden ser útiles también para inhibir la angiogénesis, las metástasis e inducir una apoptosis. 40

La intervención de CDK9 en la hipertrofia cardiaca es conocida (analizada en Sano & Schneider, *Circulation Research*, 2004, 95, 867). La activación de CDK9 hasta niveles fisiopatológicos da lugar a disfunción mitocondrial, apoptosis e insuficiencia cardiaca, debido a la supresión de PGC-1, un co-activador esencial para la transcripción de los genes nucleares y mitocondriales que codifican las proteínas mitocondriales (Sano et al., *EMBO J.*, 2004, 23, 3559-3569) y, por consiguiente, el bloqueo de la actividad de CDK9 es una estrategia aceptada que se espera que ayude en el tratamiento de la hipertrofia cardiaca. La hipertrofia cardiaca es la respuesta del corazón a una variedad de estímulos extrínsecos e intrínsecos que imponen un incremento de la tensión biomecánica. Aun cuando la hipertrofia puede normalizar la tensión de la pared con el tiempo, se asocia a un desenlace desfavorable y amenaza al paciente afectado con un episodio de muerte súbita o la progresión a una insuficiencia cardiaca manifiesta. La evidencia acumulada de estudios con pacientes humanos y modelos animales señala que, en la mayoría de los casos, la hipertrofia no es una respuesta compensatoria a la variación de la carga mecánica, sino más bien un proceso de adaptación inadecuada. La hipertrofia cardiaca, o engrosamiento del músculo cardiaco (miocardio), se produce en respuesta a una tensión aumentada del corazón. Afecta típicamente a una de las cámaras inferiores del corazón, conocidas como ventrículos. El ventrículo derecho bombea sangre a los pulmones y el ventrículo izquierdo bombea sangre al resto del cuerpo. Las causas más comunes de hipertrofia están relacionadas con un aumento de la presión sanguínea en los pulmones o en el organismo. El trabajo extra de bombear sangre oponiéndose a la presión aumentada hace que el ventrículo incremente su grosor con el tiempo, de la misma forma que un músculo del cuerpo aumenta su masa en respuesta al levantamiento de pesas. 50 55 60

En realizaciones particulares, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad cardiovascular seleccionada de: hipertrofia cardiaca, cardiopatía congénita del adulto, aneurismas, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedades cardiovasculares, cardiomiopatías, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, reestenosis, estenosis, trombosis y arteriosclerosis, incluidas dichas enfermedades en un mamífero tal como el ser humano.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de la presente invención se pueden usar también para tratar uno o más de un tipo cualquiera de dolor, incluido dicho dolor en un mamífero tal como un ser humano. En realizaciones particulares, dicho dolor comprende dolor inflamatorio y/o dolor neuropático. Por lo general, el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con la lesión real o potencial de un tejido o descrita en términos de esa lesión, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). De forma específica, el dolor puede producirse como dolor agudo o crónico.

Otro subtipo de dolor, el dolor inflamatorio, puede surgir como dolor agudo y crónico. Las lesiones de tejidos y neuronas pueden desembocar en dolor neuropático de larga duración, como consecuencia de dichos sucesos inflamatorios, aunque no necesariamente debe ser así. El dolor inflamatorio está mediado por estímulos nocivos tales como, por ejemplo, mediadores de la inflamación (por ejemplo, citoquinas tales como TNFcc, prostaglandinas, sustancia P, bradiquinina, purinas, histamina y serotonina), que se liberan tras una lesión de tejido, una enfermedad o por inflamación y otros estímulos perjudiciales (por ejemplo, estímulos térmicos, mecánicos o químicos). Además, las citoquinas y factores de crecimiento pueden influir sobre el fenotipo y la función neuronales (Besson, J.M., *The Neurobiology of Pain, Lancet*, 1999, 353(9164), 1610-1615). Estos mediadores son detectados por nociceptores (receptores sensoriales) distribuidos en la periferia del tejido. Dichos nociceptores son sensibles a los estímulos nocivos (por ejemplo, térmicos, mecánicos o químicos) que, en caso de prolongarse, podrían dañar el tejido (Koltzenburg M., *Neural Mechanisms of Cutaneous Nociceptive Pain, Clin. J. Pain*, 2000, 16( Supl. 3), 131-138). Una clase particular de los llamados nociceptores C representa una clase de nociceptores "silenciosos" que no responden a ningún nivel de estímulo mecánico o térmico, sino que se activan únicamente en presencia de inflamación.

El dolor neuropático (o neurogénico) surge como resultado de una disfunción de los nervios periféricos o centrales e incluye una variedad de condiciones que difieren tanto en etiología como en localización. Por lo general, las causas del dolor neuropático son diversas, pero comparten el síntoma común de lesión de los nervios periféricos o componentes de las vías centrales. Sin atenerse a ninguna teoría, los factores causantes del dolor neuropático pueden ser lesiones nerviosas de carácter metabólico, vírico o mecánico. Se cree que el dolor neuropático está sostenido por procesos somato-sensoriales aberrantes en el sistema nervioso periférico, el SNC o ambos. El dolor neuropático no está asociado directamente con un estímulo de los nociceptores, sino que, en su lugar, que considera que surge, por ejemplo, por una sobre-sensibilización de los receptores de glutamato o neuronas sinápticas de la materia gris (asta dorsal) de la médula espinal. El dolor neuropático se asocia a situaciones tales como degeneración nerviosa en la diabetes y la neuralgia postherpética (herpes zóster). Las condiciones del dolor neuropático son consecuencia de una serie de enfermedades y trastornos, incluidas la diabetes, SIDA, esclerosis múltiple, dolores del muñón y fantasma tras una amputación, neuropatía relacionada con cáncer, neuralgia postherpética, lesión nerviosa traumática, neuropatía isquémica, compresión nerviosa, ictus y lesión de la médula espinal.

En resumen, los analgésicos disponibles a menudo producen sólo un alivio insuficiente del dolor. Aunque en algunos pacientes resultan eficaces los antidepresivos tricíclicos y algunos medicamentos antiepilépticos, por ejemplo, gabapentina, lamotrigina y carbamazepina, existe una necesidad no satisfecha de medicamentos efectivos para tratar estos trastornos. En conclusión, existe una necesidad en gran medida no resuelta de compuestos seguros y eficaces para tratar uno o múltiples tipos de dolor, especialmente el dolor inflamatorio crónico y/o el dolor neuropático.

El término "dolor", tal como se usa en este documento, se refiere en general a cualquier tipo de dolor y abarca en líneas generales tipos de dolor tales como dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio y neuropático.

Un aspecto de la invención hace referencia a composiciones para tratar uno o múltiples tipos de cualquier dolor, incluidos los mencionados en este documento. Durante el tratamiento, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la presente invención a un sujeto que la requiere, incluido el caso en que el sujeto es un mamífero tal como un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según la presente invención como ingrediente activo, junto con al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables, en combinación con un agente analgésico, en donde dicho analgésico tiene un mecanismo de acción diferente de la inhibición de una CDK.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la presente invención son agentes farmacéuticamente activos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. De esta forma, estos



compuestos se pueden usar para la fabricación de una formulación farmacéutica para la profilaxis y/o el tratamiento de la inflamación y las enfermedades inflamatorias en el mamífero, incluido el ser humano.

Las enfermedades inflamatorias pueden tener su origen en trastornos inflamatorios infecciosos o no infecciosos, que pueden ser consecuencia de la infección por un organismo invasor o de causas irritativas, traumáticas, metabólicas, alérgicas, autoinmunes o idiopáticas, tal como se muestra en la lista siguiente:

5

I. Infecciones agudas

1. A. Viral B. Bacteriana

II. Causas no infecciosas

III. Enfermedades crónicas (granulomatosas)

A. Bacteriana	B. Espiroquetas
C. Micóticas (fúngicas)	D. Idiopáticas

10

IV. Trastornos alérgicos, inmunitarios e idiopáticos

1. A. Reacciones de hipersensibilidad  
2. B. Trastornos inmunitarios e idiopáticos

V. Trastornos inflamatorios diversos

15

A. Infecciones parasitarias	
B. Por inhalación:	- Lesión aguda (térmica)
	- Polución y alergia por inhalación
	- Carcinógenos
C. Lesión por radiación:	- Radionecrosis

En todavía otra realización particular, dicha inflamación está mediada preferiblemente por las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF, IL-6 y/o IL-8.

**Ejemplos**

20

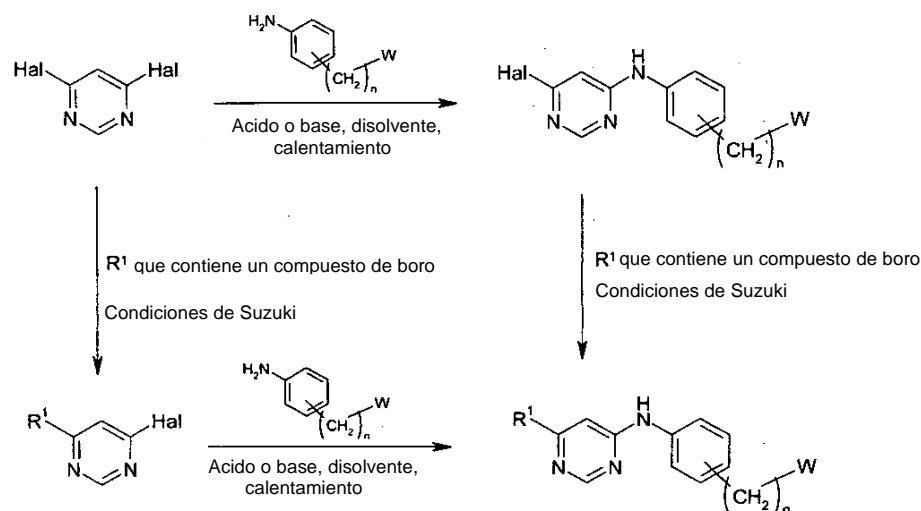
A) Síntesis de compuestos

A1) Esquemas generales de síntesis

La síntesis de derivados de pirimidinas 4,6-disustituidas según la presente invención se llevó a cabo preferiblemente de acuerdo con la secuencia general de síntesis que se muestra en el Esquema 1, que incluye en una primera etapa la aminación del anillo de pirimidina, seguida de una reacción de Suzuki o un orden inverso de las etapas de reacción.

25

Esquema 1

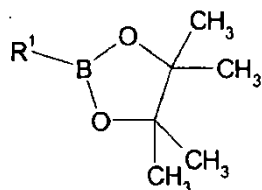
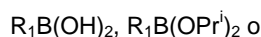


5 La introducción del resto amina en el anillo de pirimidina se puede efectuar por métodos conocidos (J.E. Arrowsmith et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 1989, 32(3), 562-568, J. R. Porter et al, *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12(12), 1595-1598). Por ejemplo, tal como se presenta en el Esquema 1, la aminación se lleva a cabo haciendo reaccionar cantidades equimolares de pirimidina 4,6-dihalogenada y un compuesto amino en un disolvente polar, y en presencia de una base orgánica o un ácido orgánico o inorgánico a temperaturas en el intervalo de 50 a 120°C. Preferiblemente, el disolvente polar es N-metil-2-pirrolidiona (NMP) o un alcohol inferior tal como isopropanol o butanol, la base orgánica se selecciona, por ejemplo, de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilpiperidina o NEt<sub>3</sub>, el ácido se puede seleccionar, por ejemplo, de HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>COOH, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 60 a 110°C, preferiblemente en el intervalo de 70 a 100°C. Se debe entender que la temperatura de reacción depende de la reactividad del compuesto amino; para compuestos amino menos reactivos, se prefiere una temperatura de reacción en el intervalo de 80 a 110°C y, en estos casos, un disolvente con mayor punto de ebullición tal como isopropanol, butanol o NMP, proporciona los compuestos deseados con buenos rendimientos.

10 La introducción de R<sup>1</sup> en la estructura de la pirimidina, tal como se muestra en el Esquema 1, se realiza preferiblemente mediante un acoplamiento de Suzuki a temperaturas en el intervalo de 60 a 110°C, preferiblemente a temperaturas en el intervalo de 70 a 100°C, más preferiblemente, de entre 75 a 90°C. (I. Minoru, K. Machiko, T. Masanao, *Synthesis*, 1984, 936-938; J.P. Wolfe, R.A. Singer, B.H. Yang y S.L. Buchwald, *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121, 9550-9561).

15 La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos tales como DME, DMF, THF, dioxano o metanol, o se efectúa en una mezcla de un disolvente orgánico y agua tal como DMF/agua, DME/agua o THF/agua, en presencia de una base tal como NaHCO<sub>3</sub>, NaOH, TiOH, NaOMe, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NEt<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Ti<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y en presencia de un catalizador tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf) {[1,1-bis-(difenilfosfino)ferroceno] dicloro-paladio II}, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o un sistema de catalizador/ligando tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>/ 2-(diclohexilfosfina)-bifenilo o Pd(OAc)<sub>2</sub>/tris (2,4,6-trimetoxifenil) fosfina.

El R<sup>1</sup> que contiene un compuesto de boro usado en esta reacción se selecciona del grupo que comprende:



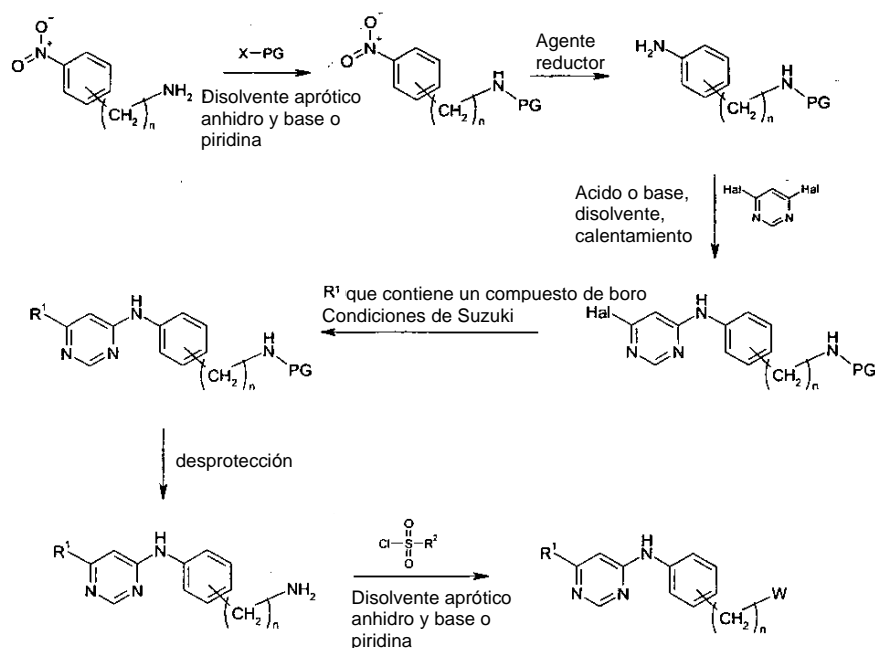
30

La reacción química anteriormente descrita se puede llevar a cabo en cualquier orden y se puede efectuar una derivatización adicional después de la aminación y antes/después de un acoplamiento cruzado de Suzuki subsiguiente. Al químico experto en la técnica le resultarán evidentes otros métodos adecuados, al igual que los

métodos usados para preparar los materiales iniciales y los intermedios. Cuando se han utilizado grupos protectores, se puede llevar a cabo opcionalmente una etapa de desprotección adicional, de acuerdo con las reacciones de desprotección conocidas por el experto en la técnica.

5 Durante la preparación de algunas realizaciones de la presente invención, se aplica el siguiente esquema de reacciones (Esquema 2). En los compuestos preparados,  $-\text{NHSO}_2\text{R}_2$  es el significado de W.

Esquema 2



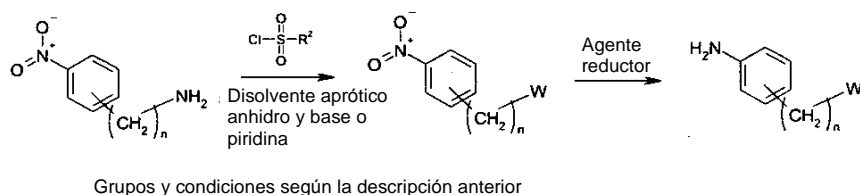
10 PG significa grupo protector. La elección de un grupo protector adecuado es fundamental, pero debe realizarla un experto en la técnica. X es un grupo saliente que puede ser cualquier grupo halógeno, mesiloxi, trifluoromesiloxi o hidroxilo, en función del grupo protector utilizado.  $\text{R}^2$  significa cualquier grupo alquilo, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido. El resto de grupos es como se han definido anteriormente. Esta vía de reacción implica una etapa de acilación posterior a la desprotección, que se puede llevar a cabo preferiblemente en piridina mediante un cloruro de sulfonilo, a una temperatura en el intervalo de 0 a 40°C. La aminación de la dihalo-pirimidina y las

15 condiciones de Suzuki fueron idénticas a las descritas anteriormente. Agente reductor significa todo reactivo que se puede aplicar para reducir el grupo nitro a amina, y son conocidos por los expertos en la técnica o se describen en la obra "Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents" (2003) y son, preferiblemente,  $\text{H}_2/\text{Pt}$ ,  $\text{H}_2/\text{Pd}$ ,  $\text{H}_2/\text{Ni-Raney}$ ,  $\text{N}_2\text{H}_4$  – opcionalmente un catalizador (Pt, Pd o Ni-Raney), Sn, Fe, Zn,  $\text{SnCl}_2$  o ditionito sódico. Los disolventes son preferiblemente alcohol (de cualquier tipo), ácido acético o agua, bajo condiciones

20 básicas, neutras o ácidas, a una temperatura en el intervalo de 20 a 120°C.

Adicionalmente, los compuestos  $\text{H}_2\text{N-Ph-(CH}_2)_n\text{-W}$  de la presente invención (en donde W es  $-\text{NHSO}_2\text{R}_2$ ) se pueden sintetizar de la forma siguiente (Esquema 3)

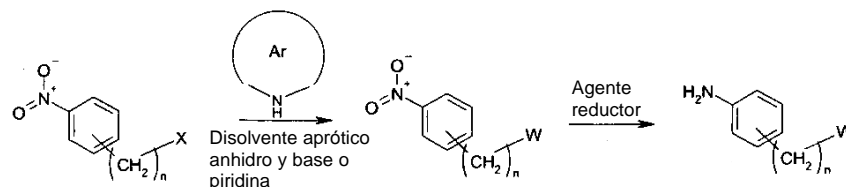
Esquema 3



Grupos y condiciones según la descripción anterior

De manera alternativa, los compuestos  $H_2N-Ph-(CH_2)_n-W$  de la presente invención [en donde W es un grupo de (c), (d), (e) y (f)] se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 4:

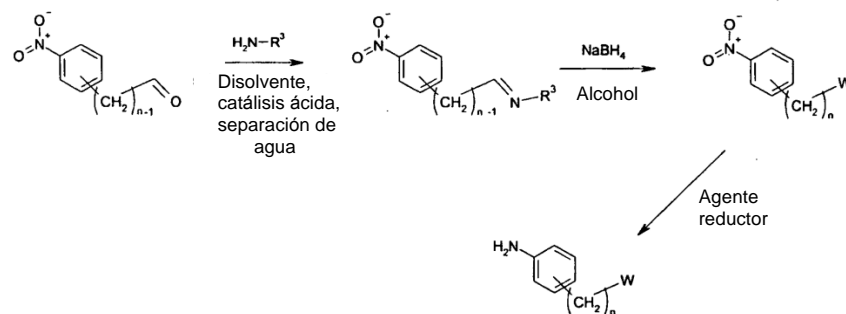
Esquema 4



- 5 Ar, junto con -NH-, significa un grupo heteroarilo que contiene al menos un átomo N. El grupo heteroarilo en cuestión tiene una funcionalidad NH en parte ácida en el anillo. En este caso, la primera etapa implica la alquilación de un sistema de anillo heteroaromático o heteroaromático condensado que contiene un NH parcialmente ácido. Esta etapa se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico anhidro, preferiblemente, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-diethylformamida, dioxano, benceno, tolueno o acetonitrilo, a una temperatura en el intervalo de 0 a 80°C, en presencia de cualquier base orgánica o inorgánica, preferiblemente trietilamina, N,N-diisopropil-etilamina, DBU, dialquil-anilina, DMAP, carbonato, hidrocbonato, hidróxido, hidruro, alcóxido alcalinos. El resto de grupos y condiciones es como se ha descrito anteriormente.
- 10

De forma alternativa, los compuestos  $H_2N-Ph-(CH_2)_n-W$  de la presente invención [especialmente, en donde W es un grupo de (g)] se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema 5:

15 Esquema 5



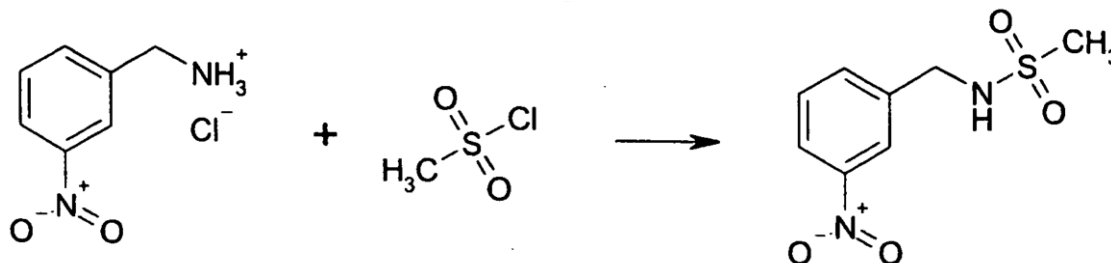
- En el Esquema 5,  $R^3$  significa alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aminoalquilo, aminoarilo o aminoheteroarilo. El compuesto aldehído puede estar condensado con un derivado amino primario en un disolvente orgánico, preferiblemente en cualquier alcohol, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo, con la aplicación de un equipo de separación de agua o algún material para recoger el agua que se produce durante la reacción. La temperatura de reacción usada está en el intervalo de 50 a 120°. Además, se puede utilizar un catalizador ácido adicional, tales como ácidos orgánicos o inorgánicos, preferiblemente ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoro-metanosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfónico o ácido nítrico. Seguidamente, las iminas resultantes se pueden reducir hasta aminas secundarias por medio de borohidruros alcalinos, preferiblemente borohidruro sódico, en alcoholes, a una temperatura en el intervalo de 20 a 85°C. El resto de grupos y condiciones es como se ha descrito anteriormente.
- 20
- 25

- En esta reacción, la calidad de la amina primaria utilizada (que puede ser un compuesto de tipo hidrazina, si  $R^3$  significa aminoalquilo, aminoarilo o aminoheteroarilo, o un compuesto de tipo hidroxilamina si  $R^3$  significa alcoxi, ariloxi y heteroariloxi) es prácticamente ilimitada (excepto las que provocan un impedimento estérico extremo). Este es el motivo por el que el significado de  $R^3$  es ampliamente reivindicado.
- 30

## A2) Preparación de compuestos específicos

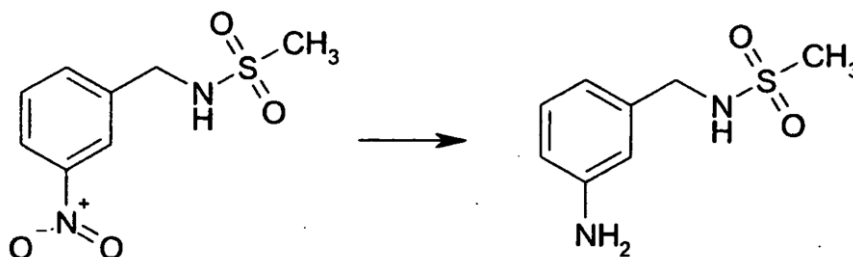
Ejemplo 1. (N-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida)

Etapa 1:



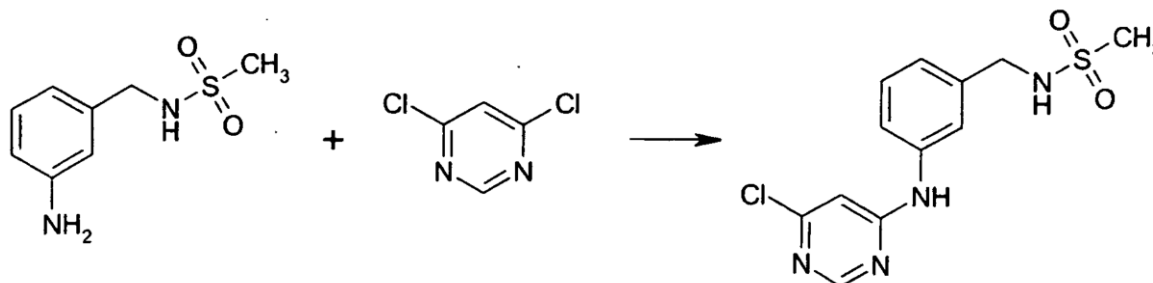
- 5 En 50 mL de piridina absoluta se disolvieron 5,0 g de hidrocloreuro de 3-nitro-bencilamina (26,5 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0°C. Gota a gota, se agregaron 2,61 mL de cloruro de metanosulfonilo (3,864 g, 34 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó bajo presión reducida y se agregaron 150 mL de HCl 0,5 N. La suspensión se extrajo tres veces con 70-70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El proceso dio como resultado un aceite de color anaranjado claro (aproximadamente 6 g) que se utilizó directamente, sin purificación adicional, en la etapa siguiente.

Etapa 2:



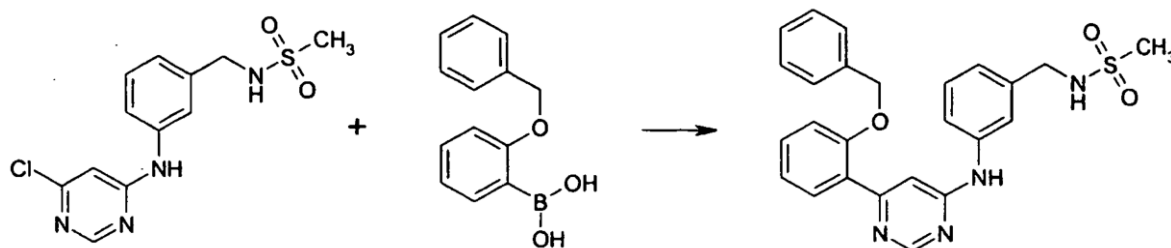
- 15 En 100 mL de una mezcla 1:1 de alcohol metílico y diclorometano se disolvieron 6,104 g de N-(3-nitro-bencil)-metanosulfonamida (obtenida en la Etapa 1, 26,5 mmol). Se agregó 1 g de catalizador de Pd (10% de Pd sobre carbón activado). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de  $\text{H}_2$  a presión atmosférica a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina (TLC) indicó la finalización de la reacción. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El sólido residual de color amarillo (aproximadamente 5 g) se utilizó directamente, sin purificación adicional, en la etapa siguiente.

Etapa 3:



- 25 En 120 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 5,309 g de N-(3-amino-bencil)-metanosulfonamida (obtenida en la Etapa 2, 26,5 mmol) y 4,739 g de 4,6-dicloropirimidina (31,81 mmol), se agregaron 6,93 mL de N,N-diisopropil-etilamina (5,140 g, 39,76 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el compuesto precipitado se retiró por filtración. El producto de color amarillo claro se lavó a fondo con éter dietílico y se secó al aire. Se obtuvieron 3,612 g de N-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida con una pureza mayor que 98% y con un rendimiento global de 44%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la
- 30 preparación de los Ejemplos 2 a 32 y 75.

Ejemplo 2. (N-[3-[6-(2-benciloxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida)



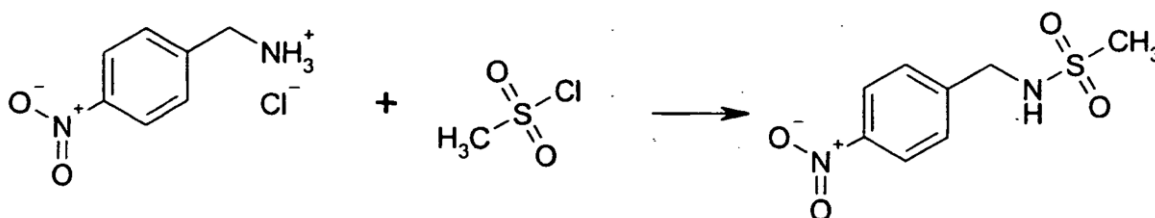
219 mg de N-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida (preparada en el Ejemplo 1) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 228 mg de ácido 2-benciloxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (127 mg, rendimiento de 40%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplos 3 a 32 y 75

Los compuestos se prepararon de la misma forma que se ha descrito para el Ejemplo 2, usando el ácido borónico y los tiempos de reacción adecuados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos estuvieron comprendidos entre 15 y 70% y, en algunos casos, se usó cromatografía de columna para purificar los productos. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

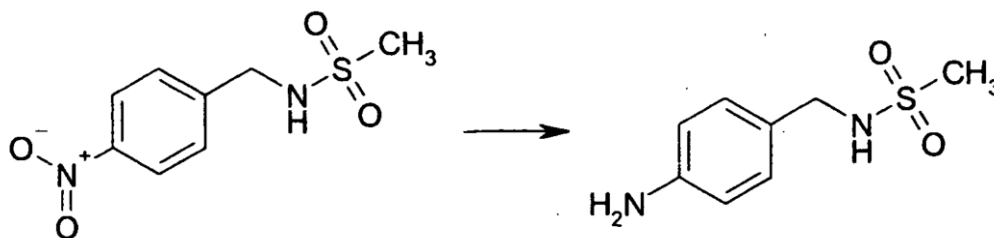
Ejemplo 33. (N-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida)

Etapa 1:



En 50 mL de piridina absoluta se disolvieron 5,0 g de hidrocloreto de 4-nitro-bencilamina (26,5 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$ . Gota a gota, se agregaron 2,61 mL de cloruro de metanosulfonilo (3,864 g, 34 mmol). La mezcla se agitó durante dos horas a  $0^\circ\text{C}$  y durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó bajo presión reducida y se agregaron 150 mL de HCl 0,5 N. La suspensión se extrajo tres veces con 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El proceso dio como resultado un aceite de color anaranjado claro (aproximadamente 6 g) que se utilizó directamente, sin purificación adicional, en la etapa siguiente.

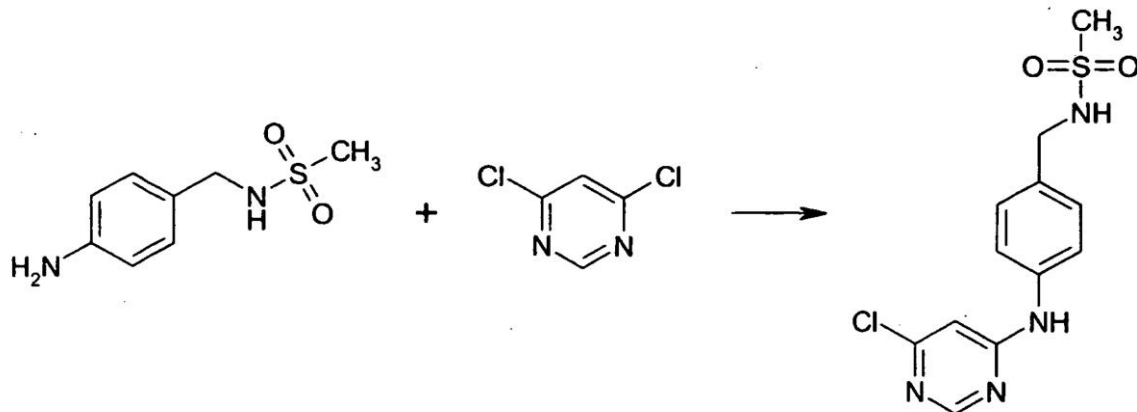
Etapa 2:



En 100 mL de una mezcla 1:1 de alcohol metílico y diclorometano se disolvieron 6,104 g de N-(4-nitro-bencil)-metanosulfonamida (obtenida en la Etapa 1, 26,5 mmol). Se agregó 1 g de catalizador de Pd (10% de Pd sobre carbón activado). La mezcla se agitó vigorosamente en atmósfera de  $\text{H}_2$  bajo presión atmosférica a temperatura

ambiente hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El sólido residual de color amarillo (aproximadamente 5 g) se utilizó directamente, sin purificación adicional, en la etapa siguiente.

Etapa 3:

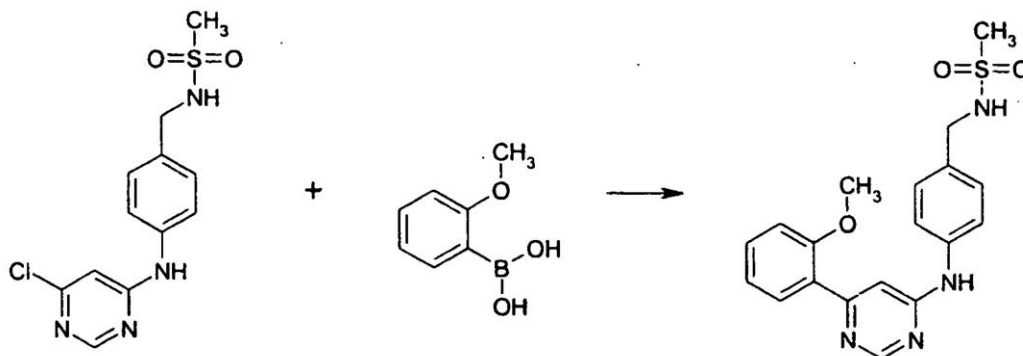


5

En 120 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 5,309 g de N-(4-amino-bencil)-metanosulfonamida (obtenida en la Etapa 2, 26,5 mmol) y 4,739 g de 4,6-dicloropirimidina (31,81 mmol), se agregaron 6,93 mL de N,N-diisopropil-etilamina (5,140 g, 39,76 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el compuesto precipitado se retiró por filtración. El producto de color amarillo claro se lavó a fondo con éter dietílico y se secó al aire. Se obtuvieron 3,813 g de N-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida con una pureza mayor que 98% y con un rendimiento global de 46%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 34 a 58 y 76.

10

Ejemplo 34. (N-[4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil]-metanosulfonamida)



15

219 mg de N-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida (preparada en el Ejemplo 33) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (173 mg, rendimiento de 45%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

20

25

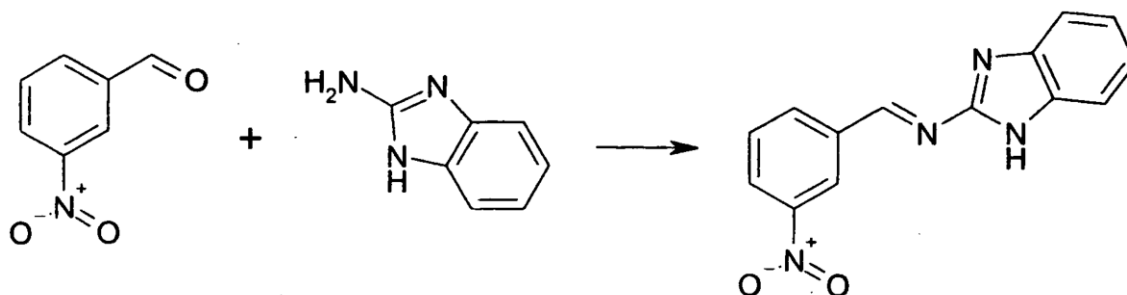
Ejemplos 35 a 58 y 76

Los compuestos se prepararon de la misma forma que se ha descrito para el Ejemplo 33, usando el ácido borónico y los tiempos de reacción adecuados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos estuvieron comprendidos entre 15 y 70% y, en algunos casos, se usó cromatografía de columna para purificar los productos. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

30

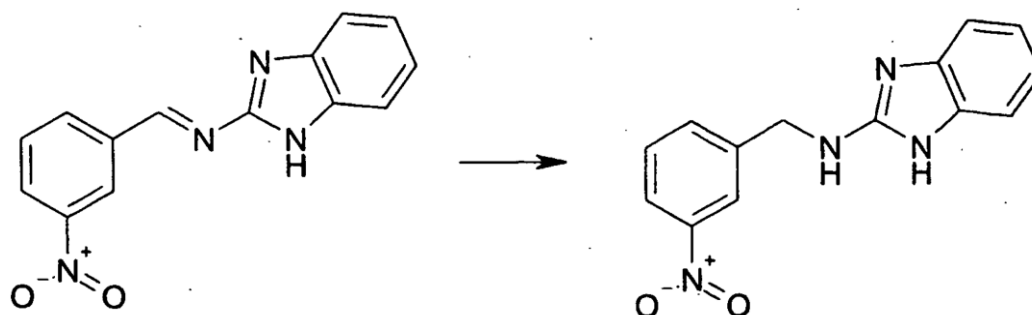
Ejemplo 59. ((1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-amina)

Etapa 1:



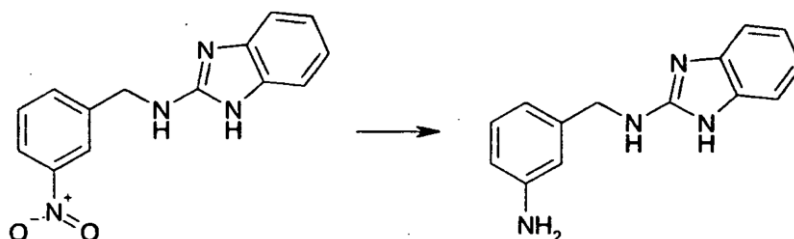
5 En 100 mL de tolueno y 5,326 g se disolvieron 6,045 g de 3-nitrobenzaldehído (400 mmol) y se agregaron 5,326 g de 2-aminobenzimidazol (40 mmol) y 10 mg de p-toluenosulfonamida. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, usando un colector Dean-Stark. El sólido precipitado se retiró por filtración después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó con tolueno y se secó al aire. Rendimiento: 9,37 g (88%) de polvo de color amarillo. Se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2:



10 En 350 mL de alcohol etílico se disolvieron 9,319 g de (1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(3-nitro-bencilideno)-amino]-amina (obtenida en la Etapa 1, 35 mmol) y se agregaron 1,513 g de borohidruro sódico (40 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 40-50°C. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 200 mL de agua y se extrajo con 3 x 100 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 8,15 g (87%). Tiempo de retención: 0,46 – 2,21 – 2,43 min. (M+H)<sup>+</sup>= 269 (M-H)<sup>-</sup>=267; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 10,93 (s, 1 H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,13 Hz, 1 H), 7,85 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,63 (t, J=8,85 Hz, 1 H), 7,28 (t, J=6,06 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,22 Hz, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,64 (d, J=6,12 Hz, 2H).

Etapa 3:

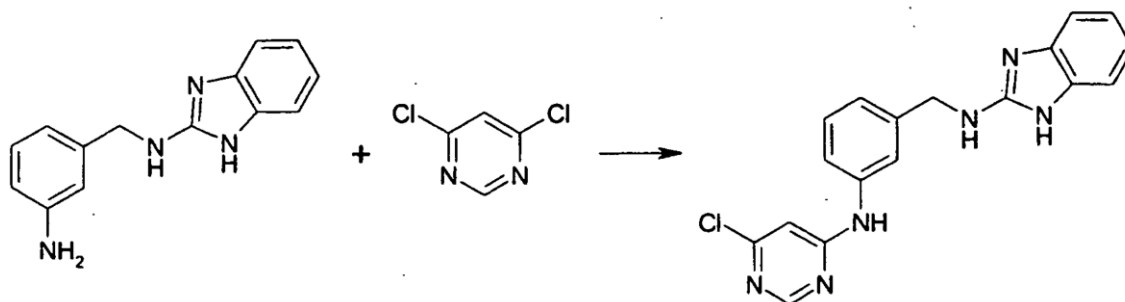


25 En 150 mL de alcohol etílico se disolvieron 8,048 g de (1H-benzoimidazol-2-il)-[3-(3-nitro-bencil)-amino]-amina (obtenida en la Etapa 2, 30 mmol) y se agregaron 27,076 g de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (120 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 200 mL de NaOH 2N y 150 mL de acetato etílico, y se agitó vigorosamente durante 30 min mientras se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración en un embudo Buchner y se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado se separó y se extrajo otras tres veces con 100-100 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta



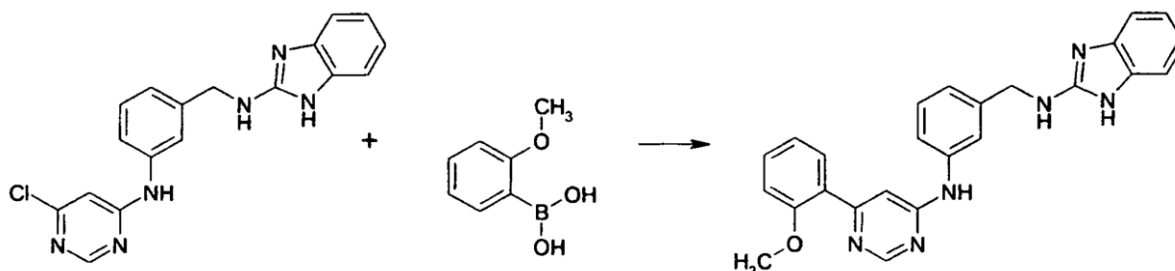
sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 4,78 g (67%). Tiempo de retención: 0,45 – 1,56 min.  $(M+H)^+ = 239$   $(M-H)^- = 237$ ; RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 10,97 (s, 1H), 7,10 (s ancho, 2H), 6,97-6,78 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 6,50 (d, J=7,47 Hz, 1H), 6,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (d, J=6,00 Hz, 2H).

5 Etapa 4:



En 100 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 2,500 g de (3-amino-bencil)-(1H-benzimidazol-2-il)-amina (obtenida en la Etapa 3, 10,50 mmol) y 1,879 g de 4,6-dicloropirimidina (12,61 mmol), se agregaron 2,64 mL de N,N-diisopropil-etilamina (1,956 g, 15,13 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante cuatro días. Seguidamente, se evaporó la mezcla bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 3,11 g (85%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 60 a 62, 77 y 78.

Ejemplo 60: ((1H-benzimidazol-2-il)-[3-(6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-amina)



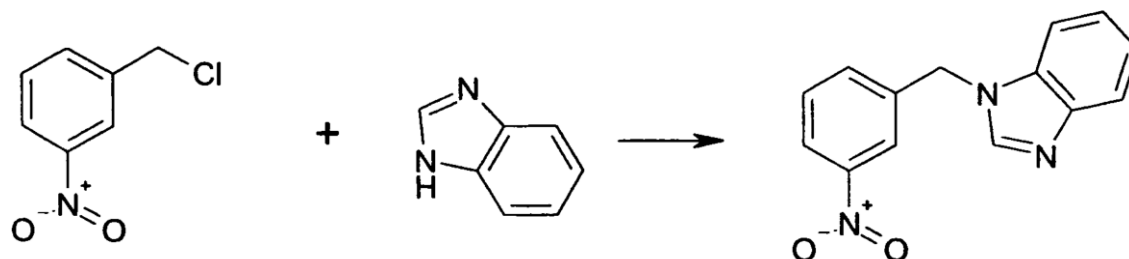
246 mg de (1H-benzimidazol-2-il)-[3-(6-(2-amino-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-amina (preparada en el Ejemplo 59) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de  $Na_2CO_3$  anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de  $NaH_2PO_4$  1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (146 mg, rendimiento de 50%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplos 61 a 62, 77 y 78

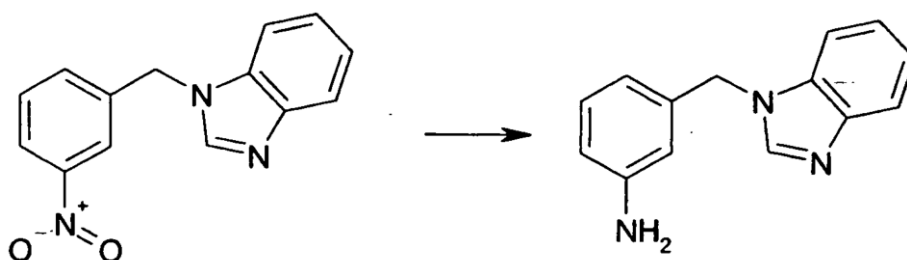
Los compuestos se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 60, usando el ácido borónico y el tiempo de reacción apropiados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos fueron de entre 50 y 70%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del producto.

Ejemplo 63: ((3-benzimidazol-1-il-metil-fenil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-amina

Etapa 1:

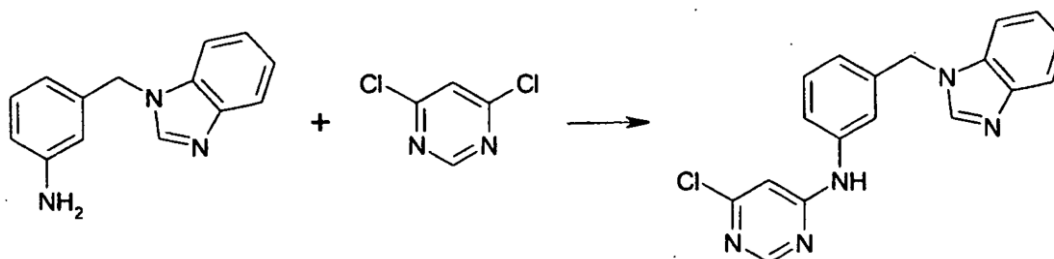


5 A una solución de 2,363 g (20 mmol) de benzimidazol y 1,000 g de NaH (al 60% en aceite mineral) (25 mmol) en 50 mL de DMF absoluto se agregaron, a 0°C en pequeñas porciones, 3,432 g de cloruro de 3-nitrobencilo (20 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado como un sólido de color blancuzco. Rendimiento: 3,31 g (65%). Tiempo de retención: 2,44 min. (M+H)<sup>+</sup> = 254; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,71 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 5,68 (s, 2H).



15 En 150 mL de alcohol etílico se disolvieron 3,206 g de 1-(3-nitro-bencil)-1H-benzimidazol (obtenido en la Etapa 1, 12,66 mmol) y se agregaron 11,425 g de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (50,64 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de NaOH 2N y 70 mL de acetato etílico, y se agitó vigorosamente durante 30 min mientras se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración en un embudo Buchner y se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado se separó y se extrajo otras tres veces con 70-70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 2,37 g (84%). Tiempo de retención: 0,45 – 1,53 min. (M+H)<sup>+</sup> = 224 (M-H)<sup>-</sup> = 237; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,32 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 6,96 (t, J=7,68 Hz, 1H), 6,46-6,39 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 5,06 (s, 2H).

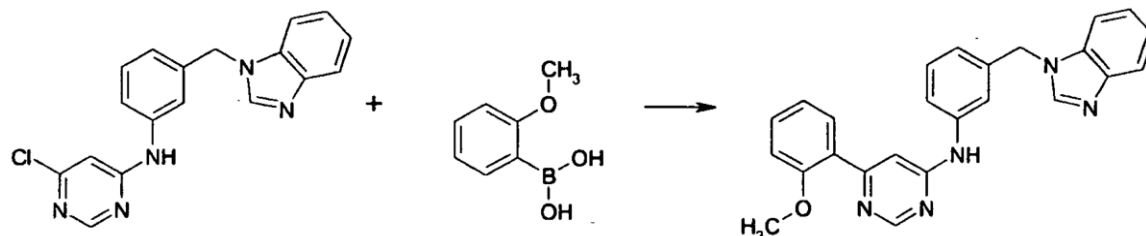
25 Etapa 3:



30 En 70 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 1,451 g de 3-benzimidazol-1-il-metil-fenilamina (obtenida en la Etapa 2, 6,5 mmol) y 1,162 g de 4,6-dicloropirimidina (7,8 mmol), se agregaron 1,64 mL de N,N-diisopropil-etilamina (1,215 g, 9,4 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante cinco días. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado

como un sólido de color blancuzco. Rendimiento: 1,78 g (82%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 64 a 66 y 79 a 83.

Ejemplo 64. ((1H-benzoimidazol-2-il)-(3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-bencil)-amina)



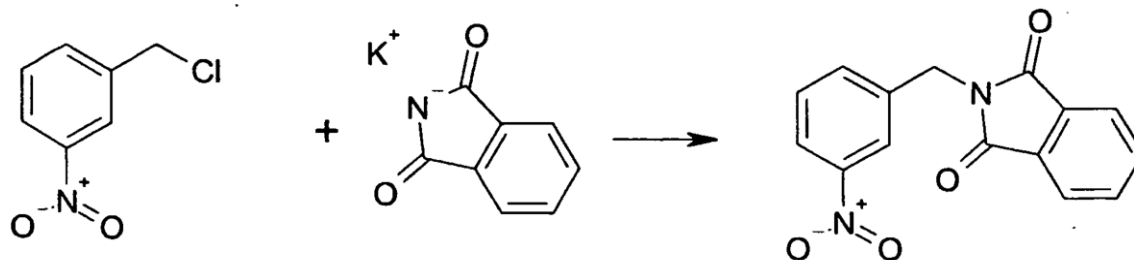
235 mg de (1H-benzoimidazol-2-il)-3-(6-cloro-pirimidin-4-il-amino)-bencil]-amina (preparada en el Ejemplo 63) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (158 mg, rendimiento de 55%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplos 65 a 66 y 79 a 83

Los compuestos se prepararon de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 64, usando el ácido borónico y el tiempo de reacción apropiados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos fueron de entre 50 y 70%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del producto.

Ejemplo 67. (2-[3-(6-cloro-pirimidin-4-il-amino)-bencil]-isoindol-1,3-diona)

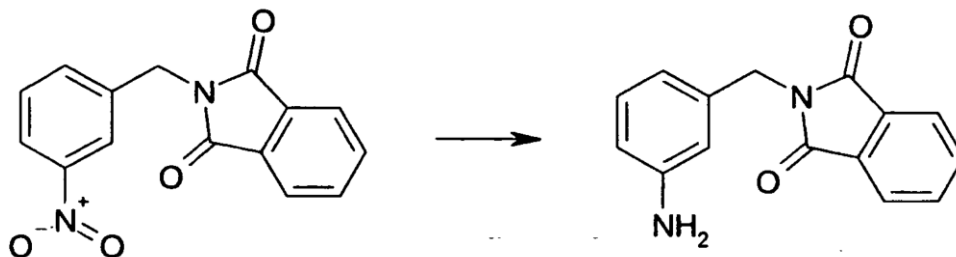
Etapa 1:



En 100 mL de DMF absoluta se disolvieron 10,295 g de cloruro de 3-nitrobencilo (60 mmol) y se agregaron 11,670 g de sal potásica de ftalimida (63 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 150 mL de agua y 40 mL de acetato etílico y se agitó vigorosamente durante 30 min. El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetato etílico y se secó al aire. Rendimiento: 14,420 g (85%) de polvo blanco. Tiempo de retención: 4,00 min. (M+H)<sup>+</sup> = 283; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,19 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,90 (m, 4H), 7,79 (d, J=7,62 Hz, 1H), 7,64 (t, J=7,98 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

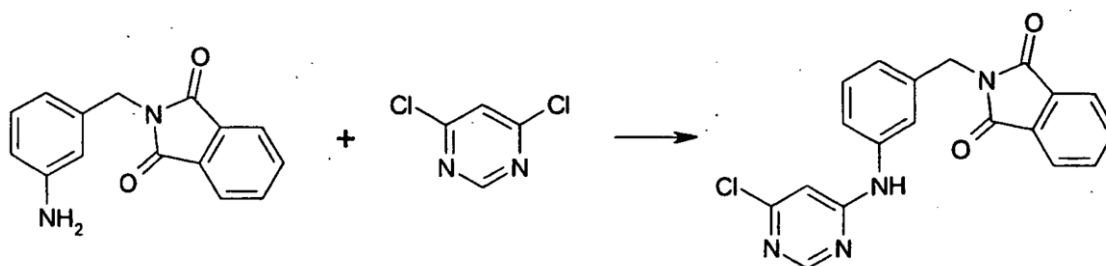
30

Etapa 2:



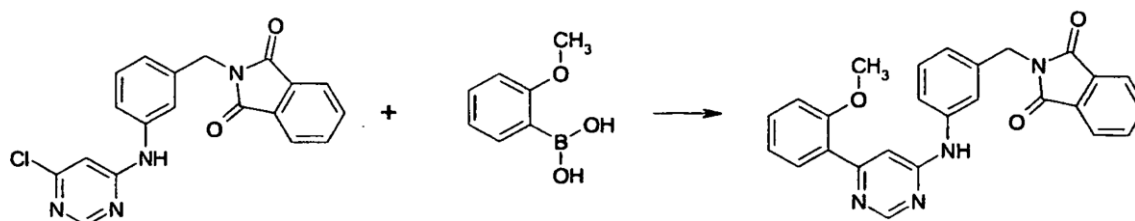
En 250 mL de alcohol etílico se disolvieron 14,420 g de 2-(3-nitro-bencil)-isoindol-1,3-diona (obtenida en la Etapa 1, 51,10 mmol) y se agregaron 46,108 g de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (204,35 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 300 mL de NaOH 2N y 200 mL de acetato etílico, y se agitó vigorosamente durante 30 min mientras se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración en un embudo Buchner y se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado se separó y se extrajo otras tres veces con 150-150 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 7,950 g (62%). Tiempo de retención: 2,42 min. (M+H)<sup>+</sup> = 253 (M-H)<sup>-</sup> = 237; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 7,87 (m, 4H), 6,93 (t, J=7,62 Hz, 1H), 6,42 (m, 3H), 5,04 (s ancho, 2H), 4,60 (s, 2H).

Etapa 3:



En 50 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 2,651 g de 2-(3-amino-bencil)-isoindol-1,3-diona (obtenida en la Etapa 2, 10,51 mmol) y 1,879 g de 4,6-dicloropirimidina (12,61 mmol), se agregaron 2,64 mL de N,N-diisopropil-etilamina (1,956 g, 15,13 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el compuesto precipitado se retiró por filtración. El producto de color blancuzco se lavó a fondo con éter dietílico y se secó al aire. Rendimiento: 3,630 g (95%) de N-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-metanosulfonamida con una pureza mayor que 98%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

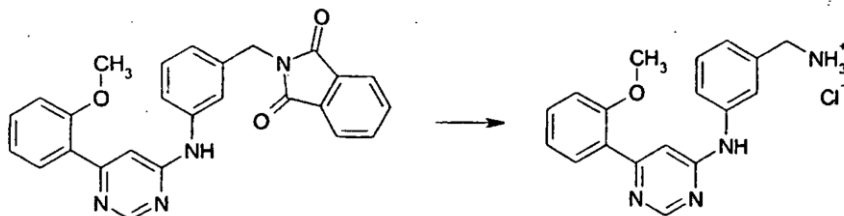
Ejemplo 68. (2-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-isoindol-1,3-diona)



1,739 g de 2-{3-[6-(2-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-isoindol-1,3-diona (preparada en el Ejemplo 67) (4,79 mmol) se suspendieron en 50 mL de DMF absoluto y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 347 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 968 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (6,50 mmol) y 2,123 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 150 mL de una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo tres veces con 100-100 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo que contenía alcohol etílico al 1%. El sólido residual recristalizó en una

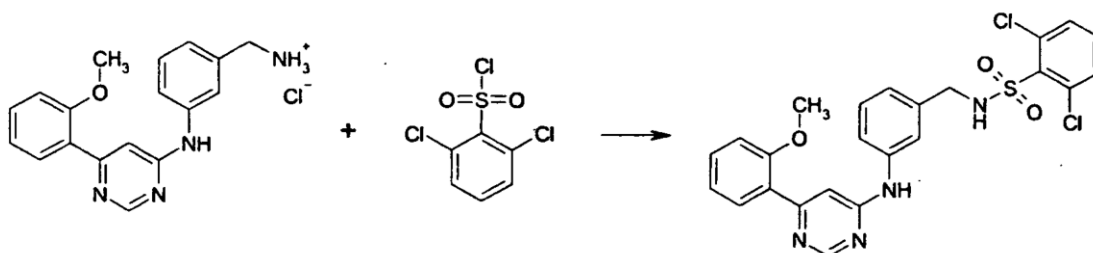
cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 1,652 g (79%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplo 69. (Cloruro de 3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil-amonio)



- 5 En 100 mL de alcohol etílico y 2,22 mL de hidrato de hidrazina (2,294 g, 45,8 mmol) se disolvieron 1,652 g de 2-{3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil}-isoindol-1,3-diona (preparada en el Ejemplo 68) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró por filtración el sólido precipitado que se lavó exhaustivamente con alcohol etílico. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se agregaron al residuo 150 mL de HCl 0,5 N. La mezcla se extrajo de forma adecuada cuatro veces con 50-50 mL de acetato etílico. A continuación, se ajustó el pH de la capa inorgánica a basicidad con la adición de NaOH 5N y, entonces, se extrajo cuatro veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron bajo presión reducida. El aceite residual se recogió en 50 mL de acetato etílico anhidro y se agregaron, gota a gota, 2 mL de acetato etílico saturado con gas de HCl. Se retiró por filtración el sólido precipitado y se lavó a fondo con éter dietílico para obtener el compuesto deseado como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,065 g (82%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 70 a 74, 84 y 85.

Ejemplo 70. (2,6-dicloro-N-(3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-bencenosulfonamida)



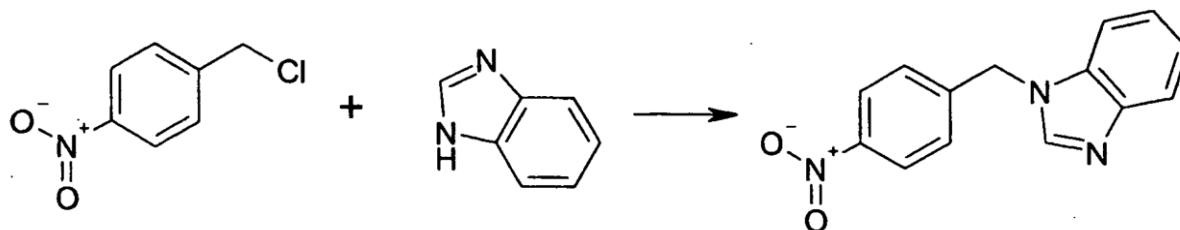
- 20 En 50 mL de diclorometano anhidro se disolvieron 171 mg de cloruro de 3-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil-amonio (preparado en el Ejemplo 69) (0,5 mmol), se agregaron 0,350 mL de N,N-diisopropil-etilamina (259 mg, 2 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Después de agitar durante 15 min, se agregaron 196 mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (=,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se agregaron 50 mL de una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y se extrajo tres veces con 50-50 mL de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron bajo presión reducida. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 34 mg (13%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplos 71 a 74, 84 y 85

- 30 Los compuestos se prepararon de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 70, usando el cloruro ácido o isocianato y el tiempo de reacción apropiados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos fueron de entre 10 y 60% y, en algunos casos, se usó cromatografía de columna para purificar los productos. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

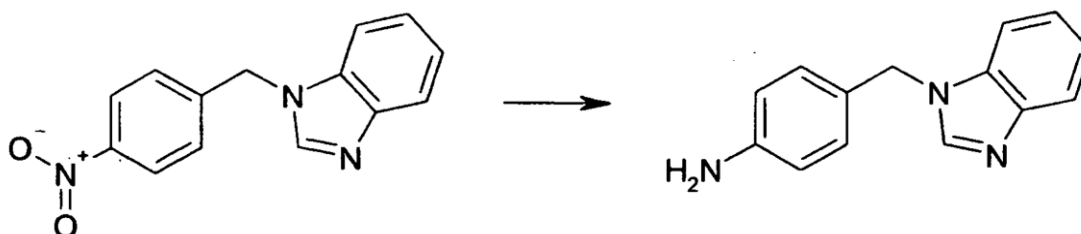
Ejemplo 86. ((4-benzoimidazol-1-il-metil-fenil)-(6-cloro-pirimidin-4-il)-amina)

Etapa 1:



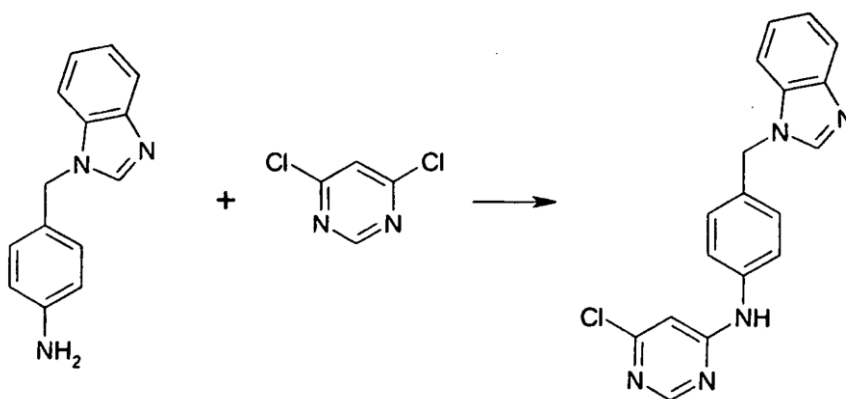
A una solución de 2,363 g (20 mmol) de benzimidazol y 1,000 g de NaH (al 60% en aceite mineral) en 50 mL de DMF absoluto se agregaron, a 0°C y en pequeñas porciones, 3,423 g de cloruro de 4-nitro-bencilo (20 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente. Entonces, se evaporó la mezcla bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron hasta dar un aceite amarillo. El residuo se usó en la etapa siguiente sin caracterización adicional.

Etapa 2:



En 100 mL de alcohol metílico se disolvieron 5,065 g de 1-(nitro-bencil)-1H-benzoimidazol (obtenido en la Etapa 1, 20 mmol) y se agregaron 200 mg de un catalizador de Pd (al 10% sobre carbón activado). La mezcla se agitó durante la noche bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. Cuando la TLC indicó la finalización de la reacción, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado en forma de un sólido blancuzco. Rendimiento global para las Etapas 1 y 2: 1,57 g (35%). Tiempo de retención: 0,45 – 1,21 min. (M+H)<sup>+</sup> = 224; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,30 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,96 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,16 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,22 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,08 (s, 2H).

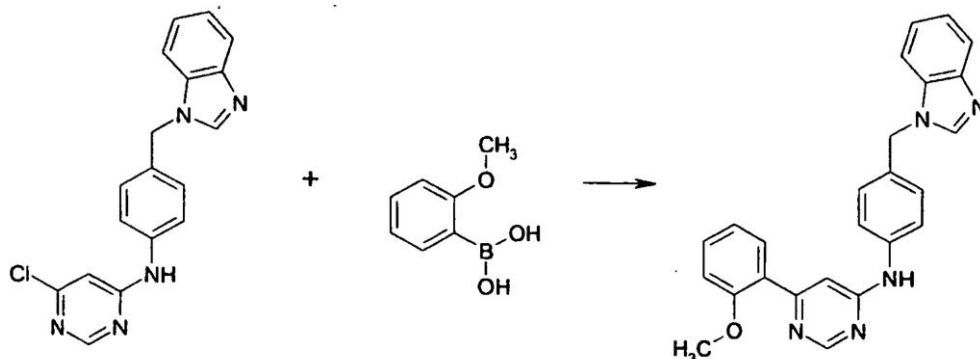
Etapa 3:



En 50 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 1,442 g de 4-benzoimidazol-1-il-metil-fenilamina (obtenida en la Etapa 2, 6,4 mmol) y 1,058 g de 4,6-dicloropirimidina (7,1 mmol), se agregaron 1,69 mL de N,N-diisopropil-etilamina (1,252 g, 9,7 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 días. Seguidamente, se evaporó la mezcla bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 1,33 g (61%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y

la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 87 a 89.

Ejemplo 87. ((1H-benzoimidazol-2-il)-(4-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-bencil)-amina)



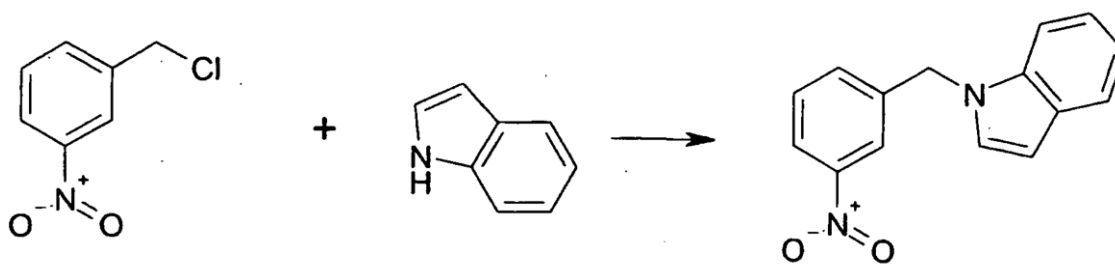
5 235 mg de (1H-benzoimidazol-2-il)-[4-(6-cloro-pirimidin-4-ilamino)-bencil]-amina (preparada en el Ejemplo 86) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (125 mg, rendimiento de 44%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

15 Ejemplos 88 y 89

Los compuestos se prepararon de la misma forma que se ha descrito para el Ejemplo 87, usando el ácido borónico y los tiempos de reacción adecuados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). Los rendimientos estuvieron comprendidos entre 50 y 70%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

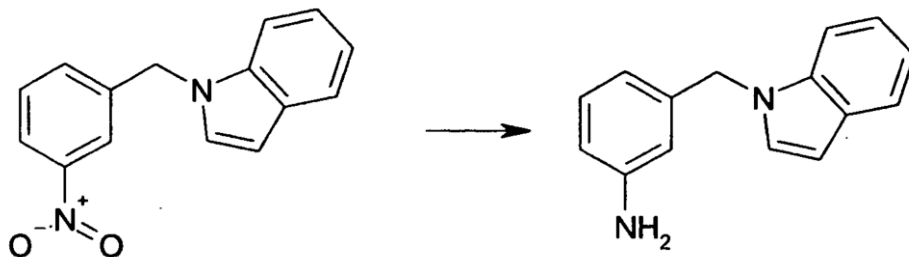
20 Ejemplo 90. ((6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-indol-1-il-metil-fenil)-amina)

Etapa 1:



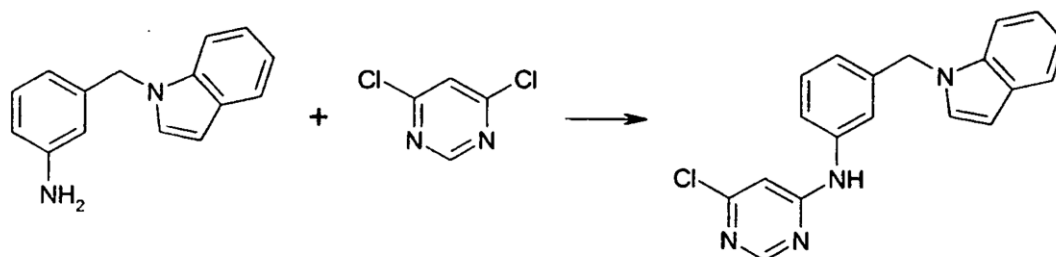
25 A una solución de 2,344 g (20 mmol) de indol y 1,000 g de NaH (al 60% en aceite mineral) (25 mmol) en 50 mL de DMF absoluto se agregaron, a 0°C y en pequeñas porciones, 3,432 g de cloruro de 3-nitrobencilo (20 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con hexano:acetato etílico = 4:1. El producto puro cristalizó en una cantidad mínima de alcohol etílico y se lavó con hexano para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 2,58 g (51%). Tiempo de retención: 4,52 min. (M+H)<sup>+</sup> = 253; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,47 (d, J=6,87 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,60 (s, 2H).

Etapa 2:



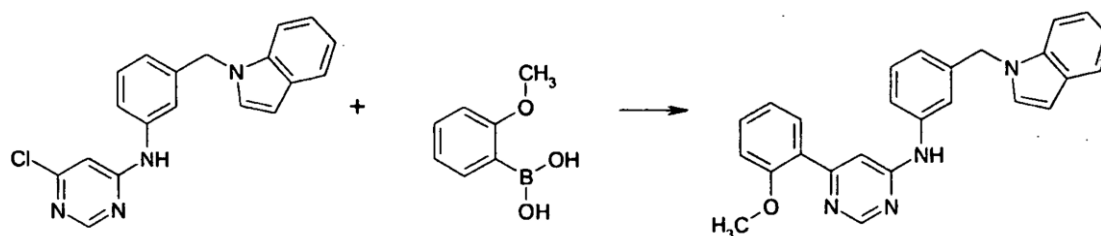
En 60 mL de alcohol etílico se disolvieron 1,222 g de 1-(nitro-bencil)-1H-indol (obtenido en la Etapa 1, 4,84 mmol) y se agregaron 4,372 g de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (19,38 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 80 mL de NaOH 2N y 50 mL de acetato etílico, y se agitó vigorosamente durante 30 min mientras se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración en un embudo Buchner y se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado se separó y se extrajo otras tres veces con 70-70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se utilizó en la etapa siguiente sin caracterización adicional.

Etapa 3:



En 50 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 1,077 g de 3-indol-1-il-metil-fenilamina (obtenida en la Etapa 2, 4,84 mmol) y 0,722 g de 4,6-dicloropirimidina (4,84 mmol), se agregaron 1,27 mL de N,N-diisopropil-etilamina (0,939 g, 7,27 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo durante tres días. Seguidamente, se evaporó la mezcla bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento global para las Etapas 2 y 3: 1,015 g (63%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación del Ejemplo 91.

Ejemplo 91. ((3-indol-1-il-metil-fenil)-[6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina)



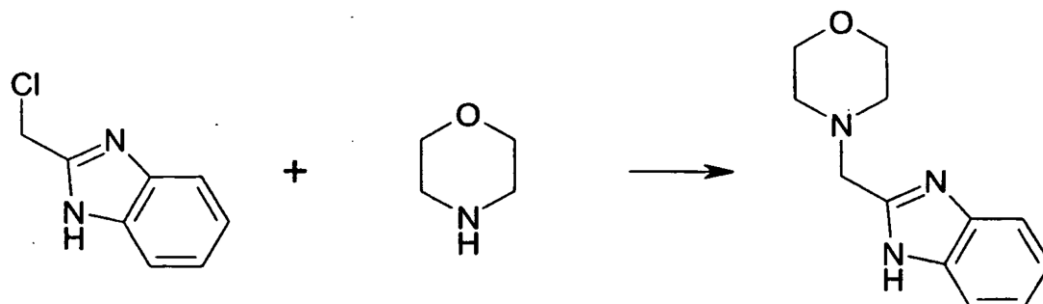
234 mg de (6-cloro-pirimidin-4-il)-(3-indol-1-il-metil-fenil)-amina (preparada en el Ejemplo 90) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 318 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (3 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de



acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (90 mg, rendimiento de 32%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

Ejemplo 92. ((6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina)

Etapa 1:

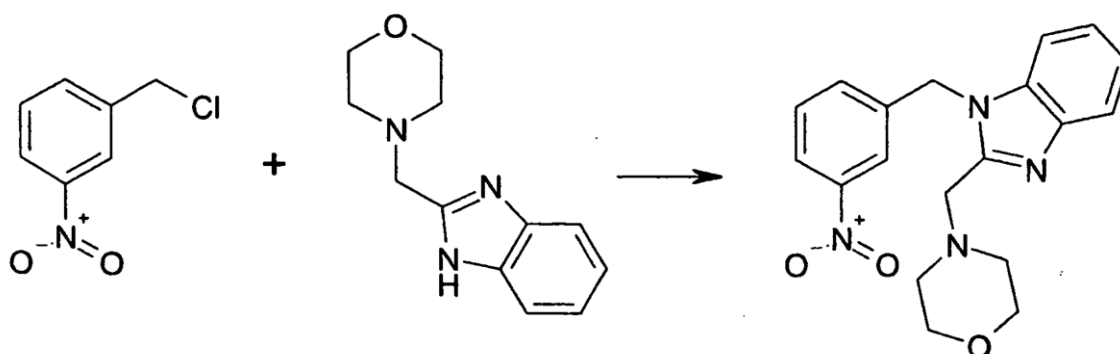


5

A una solución de 5,25 mL de morfolina (5,223 g, 60 mmol) en 50 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente se agregaron 2,00 g de 2-clorometil-benzimidazol (12 mmol). La mezcla se sometió a reflujo hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta sequedad. El residuo cristalizó en 15 mL de acetonitrilo. El producto puro se retiró por filtración como un sólido de color blanco, que se lavó con éter dietílico y se secó al aire. Rendimiento: 2,015 g (77%). Tiempo de retención: 0,45 a 1,53 min. (M+H)<sup>+</sup> = 218; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 12,27 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,05 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 3,714 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 2,45 (t, 4H).

10

Etapa 2:



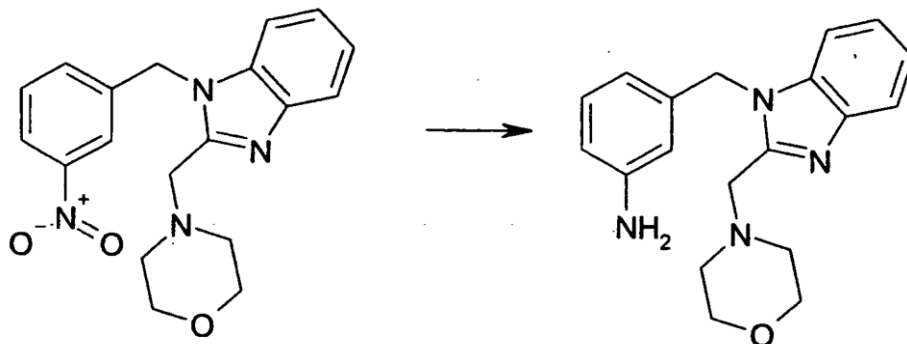
15

A una solución de 0,869 g (20 mmol) de 2-morfolin-4-il-metil-1H-benzimidazol (obtenido en la Etapa 1) y 0,200 g de NaH (al 60% en aceite mineral) (25 mmol) en 10 mL de DMF absoluto se agregaron, a 0°C y en pequeñas porciones, 0,686 g de cloruro de 3-nitrobencilo (4 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 50 mL de agua y se extrajo con 3 x 50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite amarillento. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con hexano:acetato etílico = 1:1. El producto puro cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado como un sólido de color blancuzco. Rendimiento: 0,642 g (46%). Tiempo de retención: 2,71 min. (M+H)<sup>+</sup> = 353; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 8,16-8,12 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 5,73 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,39 (m, 4H).

20

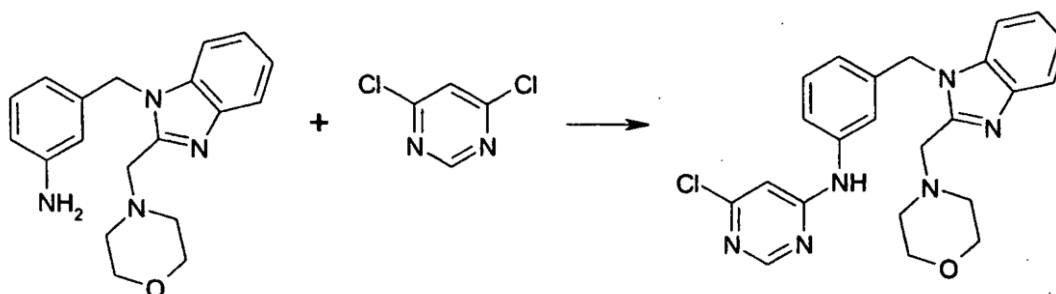
25

Etapa 3:



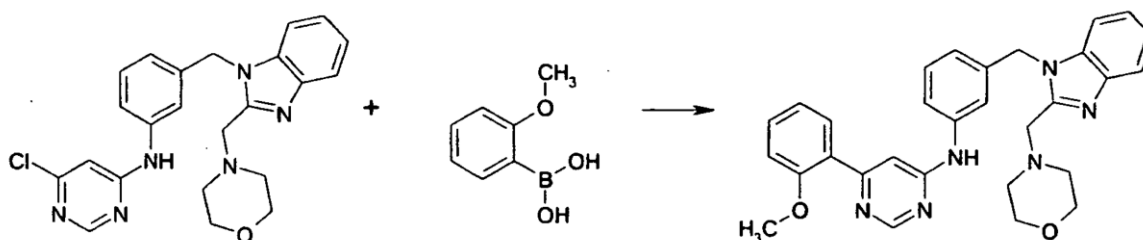
En 50 mL de alcohol etílico se disolvieron 0,610 g de 2-morfolin-4-il-metil-1-(3-nitro-bencil)-1H-benzoimidazol (obtenido en la Etapa 2, 1,73 mmol) y se agregaron 1,562 g de SnCl<sub>2</sub> dihidrato (6,92 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 6 horas. A continuación, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 80 mL de NaOH 2N y 50 mL de acetato etílico, y se agitó vigorosamente durante 30 min mientras se enfrió en un baño de hielo. El sólido precipitado se retiró por filtración en un embudo Buchner y se lavó a fondo con acetato etílico. El filtrado se separó y se extrajo otras tres veces con 70-70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron bajo presión reducida hasta formar un sólido de color amarillo oscuro. El producto puro cristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se lavó con éter dietílico para dar el producto deseado en forma de sólido de color blancuzco. Rendimiento: 0,510 g (91%). Tiempo de retención: 0,45 a 1,93 min. (M+H)<sup>+</sup> = 323 (M-H)<sup>-</sup> = 237; RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 7,60 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (t, 1 H), 6,42 (d, J=7,89 Hz, 1H), 6,21 (d, J=7,35 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,47 (s ancho, 4H), 2,40 (s ancho, 4H).

15 Etapa 4:



En 60 mL de alcohol isopropílico se disolvieron 1,12 g de 3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenilamina (obtenida en la Etapa 3, 3,48 mmol) y 0,622 g de 4,6-dicloropirimidina (4,16 mmol), se agregaron 0,91 mL de N,N-diisopropil-etilamina (0,674 g, 5,22 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante cuatro días. Entonces, la mezcla se evaporó bajo presión reducida, se agregaron 100 mL de agua y se extrajo con 3 x 70 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron hasta formar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con cloroformo:metanol = 10:1. El aceite residual se recogió en 40 mL de acetato etílico anhidro y se agregó 1 mL de 2-propanol (saturado con HCl). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y el sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó a fondo con acetato etílico y se secó al vacío. Se obtuvo la sal hidrocloreto del producto deseado en forma de un sólido de color rosa pálido. Rendimiento: 1,46 g (89%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto. El compuesto se usó como material de partida en la preparación de los Ejemplos 93 y 94.

Ejemplo 93. ([6-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina)



- 330 mg de (6-cloro-pirimidin-4-il)-[3-(2-morfolin-4-il-metil-benzoimidazol-1-il-metil)-fenil]-amina (preparada en el Ejemplo 92) (0,70 mmol) se suspendieron en 30 mL de dimetoxietano y el matraz se llenó de argón de manera apropiada. Se agregaron 58 mg de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio[0] (0,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se agregaron 152 mg de ácido 2-metoxifenil-borónico (1 mmol), 424 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (4 mmol) y 6 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, mientras se aplicó un flujo lento de argón. La mezcla de reacción se vertió en 80 mL de una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M y se extrajo tres veces con 50-50 mL de acetato etílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se decoloraron con carbón activado y se evaporaron hasta sequedad. El sólido residual recristalizó en una cantidad mínima de acetonitrilo y se secó al aire para dar el producto deseado (132 mg, rendimiento de 37%). Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

## Ejemplo 94

Los compuestos se prepararon de la misma forma que se ha descrito en el Ejemplo 93, usando el ácido borónico y el tiempo de reacción apropiados (hasta que la TLC indicó la finalización de la reacción). El rendimiento es de 19%. Véanse en la Tabla 1 los resultados analíticos y la identificación del compuesto.

## 15 B) Ejemplos experimentales

Métodos analíticos (HPLC-MS, RMN)

HPLC-MS de Waters:

Detector MS: Waters SQD

Detector UV: Waters 996 DAD

- 20 Módulo de separación: Waters Alliance 2795

HPLC:

Columna: Waters XBridge C18, 5 cm x 4,6 mm, 3,5 µm.

Disolvente A: Agua/ HCOOH al 0,1%

Disolvente B: AcCN

- 25 Acetonitrilo: Riedel-deHaën; G Chromasolv (34998)

Agua: Mili-Q Academic

Ácido fórmico: Riedel-deHaën; pureza extra (27001)

Caudal: 2 mL/min

Gradiente: min	B%
0,00	5
0,50	5
5,50	95
6,00	95
6,50	5
700	5
Inyección: 5 µg	
<u>MS:</u>	

Ionización: ES+/ES-

- 30 Temperatura de bloqueo de fuente: 110 °C

Temperatura de desolvatación: 250 °C

Gas de desolvatación: 500 Uh

Gas del cono: 80 Uh

Capilar: 3000 V

5 Cono: 30 V

Extractor: 6 V

Lente de Rf: 0.1 V

Barrido: 80 a 1000 m/z en 1 seg.

10 Tiempo de espera mínimo entre exploraciones: En un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz AV se registraron los espectros de RMN <sup>1</sup>H de 0,1 s en disolventes deuterados (DMSO-d<sub>6</sub>). Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm).

Ensayo *in vitro* de CDK9/CiclinaT

15 La actividad de los compuestos descritos en la presente invención se puede determinar por medio del siguiente ensayo de quinasa, que mide la fosforilación de un péptido marcado con fluorescencia por medio de un complejo de CDK9/CiclinaT quinasa por polarización fluorescente, usando un Kit de Ensayo Express de IMAP Screening (Molecular Devices) disponible en el comercio.

Los ensayos de CDK9 quinasa se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos con baja fijación de proteínas (Corning 3676). Los compuestos de prueba se diluyeron en DMSO al 100% a una concentración estándar de 5 mM; a continuación, se realizaron diluciones adicionales en H<sub>2</sub>O o DMSO al 100% a las concentraciones deseadas.

20 Cada reacción consistió en una enzima 5 nM: CDK9/CyclinT (Proquinase cat# 0371-0345-1), TAMRA-Rbtide 400 nM (péptido de 15 mer sintético, derivado de la proteína supresora del tumor de retinoblastoma humano con tinción TAMRA, Genecust Europe), ATP 12 μM (=K<sub>m</sub>app, Sigma-Aldrich) y tampón de quinasa: MOPS 20 mM pH 7 (Sigma-Aldrich), DTT 1 mM (Sigma-Aldrich), MgCl<sub>2</sub> 10 mM (Sigma-Aldrich), Tween 20 al 0,01 % (Sigma-Aldrich).

25 Para cada reacción, se combinaron 4 ó 6 μl que contuvieron TAMRA-Rbtide, ATP y tampón quinasa con 2 μl de compuesto diluido en H<sub>2</sub>O ó 0,028 μl de compuesto en DMSO al 100%. La reacción de quinasa se inició con la adición de 2 μl de enzima diluida. La reacción se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió agregando 15 μl de perlas de IMAP (1:400 perlas en tampón 1X progresivo (tampón AS al 100%). Después de 1 hora más, se midió la polarización fluorescente (Ex: 550-10 nm, Em: 590-10 nm, Dich: 561 nm) usando un dispositivo Analyst GT (Molecular Devices).

30 Los resultados se ofrecen en la Tabla 1 de la forma siguiente:

1. **A** < 0,1 μM (CI50)
2. **B** < 1 μM (CI50)
3. **C** < 10 μM (CI50)
4. **D** 10 μM (CI50) <

35 Tabla 1

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
1	2,81	(M+H) <sup>+</sup> =313	9,89 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,580 (m, 3H), 7,34 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,62 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,16 (d, J=6,33 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H).	D
		(M-H) <sup>-</sup> =311		
2	2,92	(M+H) <sup>+</sup> =461	9,63 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (d, J=6,54 Hz, 1H), 7,64 (d,	B

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
		(M-H)-=459	J=8,13 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 9H), 7,19 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,47 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,56 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,14 (d, J=5,85 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).	
3	2,72	(M+H)+=381	9,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (t, J=6,30 Hz, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,28 (t, J=7,86 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,82 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,13 (d, J=6,27 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H).	C
		(M-H)-=379		
4	3,17	(M+H)+=447	9,68 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (d, J=6,72 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,13 (t, J=7,35 Hz, 1H), 6,99 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).	B
		(M-H)-=445		
5	2,48	(M+H)+=399	9,61 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,94 (dd, J1=7,68 Hz, J2=1,41 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,25 Hz, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,15 (M, 4H), 2,89 (s, 3H), 1,38 (t, J=6,90 Hz, 3H).	A
		(M-H)-=397		
6	2,31	(M+H)+=385	9,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (d, J=7,62 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,74 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,44 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,50 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).	A
		(M-H)-=383		
7	2,47	(M+H)+=403	9,66 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (dd, J1=8,61 Hz, J2=1,23 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,13 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,77 Hz, 1H), 7,09 (dd, J1=11,43 Hz, J2=2,28 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,47 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).	A
		(M-H)-=401		
8	2,65	(M+H)+=413	9,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,10 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,32 (t, J=7,75 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,00 Hz, 6H).	B
		(M-H)-=411		
9	2,60	(M+H)+=403	9,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,77 (dd, J1=9,99 Hz, J2=3,18 Hz, 1H), 7,71 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, J=7,53 Hz, 1H), 2,09 (d, J=6,24 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (s, 3H).	B
		(M-H)-=401		
10	2,99	(M+H)+=479	9,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,85 (dd, J1=7,68 Hz, J2=1,38 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,30 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,08 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,59 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=477		
11	2,44	(M+H)+=369	9,65 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,10 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,41 (d, J=7,38 Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,56 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).	C
		(M-H)-=367		
12	2,67	(M+H)+=383	9,67 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,00 (d, J=7,56 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,47 Hz, 3H).	B
		(M-H)-=381		

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
13	2,39	(M+H)+=403	9,65 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,74 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (t, J=7,71 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,90 (t, J=8,91 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).	A
		(M-H)-=401		
14	2,87	(M+H)+=431	9,59 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (t, J=8,67 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,74 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,30 (d, J=5,91, 6H).	B
		(M-H)-=429		
15	3,28	(M+H)+=439	9,81 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,86 (dd, J1=7,44 Hz, J2=1,62 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,57 (m, 5H), 7,32 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,02 (d, J=7,50 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).	C
		(M-H)-=437		
16	2,79	(M+H)+=373	9,79 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,09 (t, J=8,55 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,45 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,00 (d, J=7,55 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,98 (s, 3H).	C
		(M-H)-=371		
17	3,11	(M+H)+=391	9,80 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,92 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,01 (d, J=7,44 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,88 (s, 3H).	C
		(M-H)-=389		
18	3,12	(M+H)+=423	9,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,71 Hz, 1H), 7,77 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,32 (t, J=7,77 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,50 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,87 (s, 3H).	D
		(M-H)-=421		
19	2,53	(M+H)+=385	9,62 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,85 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,26 (bs, 1H), 7,30 (t, J=7,77 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,85 Hz, 2H), 7,00 (d, J=7,59 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).	C
		(M-H)-=383		
20	2,26	(M+H)+=398	9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,99 (d, J=7,59 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,46 (bs, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,01 (d, J=7,53 Hz, 1H), 4,15 (d, J=6,24 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).	C
		(M-H)-=396		
21 (ref.)	2,54	(M+H)+=355	9,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (bs, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,31 (t, J=7,77 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,50 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,88 (s, 3H).	C
		(M-H)-=353		
22	2,10	(M+H)+=370	9,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,19 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,71 Hz, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (d, J=7,41 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,15 (d, J=4,26 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=368		
23	2,44	(M+H)+=415	9,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,10 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,42 (t, J=4,71 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J=7,56 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).	B
		(M-H)-=413		

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
24	2,43	(M+H)+=415	9,57 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,37 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,62 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,80 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,44 Hz, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,14 (d, J=5,94 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).	B
		(M-H)-=413		
25	2,75	(M+H)+=419	9,67 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,92 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,01 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,23 Hz, 1H), 4,14 (d, J=5,97 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=417		
26	2,34	(M+H)+=399	9,62 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,25 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,74 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,43 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,47 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	C
		(M-H)-=397		
27	2,81	(M+H)+=399	9,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (t, J=5,91 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,68 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,20 (s, 2H), 4,14 (d, J=5,88 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=397		
28	2,67	(M+H)+=401	9,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,33 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,25 (t, J=6,78 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,14 (d, J=5,46 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	B
		(M-H)-=399		
29	2,79	(M+H)+=417	9,83 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (t, J=7,58 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J=7,41 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).	C
		(M-H)-=415		
30	3,84	(M+H)+=545	9,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,57 (m, 7H), 7,28 (m, 3H), 6,97 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (d, J=6,12 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H).	D
		(M-H)-=543		
31	2,70	(M+H)+=413	9,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,62 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,19 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (t, J=7,74 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,02 (t, J=6,65 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,38 Hz, 3H).	B
		(M-H)-=411		
32	0,46 - 1,96	(M+H)+=345	13,19 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,3 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,30 (t, J=7,98 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,56 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,15 (d, J=6,12 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H).	B
		(M-H)-=343		
33	2,68	(M+H)+=313	9,85 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,37 Hz, 2H), 7,48 (t, J=6,12 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,37 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,11 (d, J=6,27 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H).	D
		(M-H)-=311		
34	2,17	(M+H)+=385	9,62 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,94 (dd, J1=7,65 Hz, J2=7,47 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,61 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,18 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,41 Hz, 1H), 4,11 (d, J=6,21 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).	B
		(M-H)-=383		

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
35	2,88	(M+H)+=461	9,59 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J=6,60 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,37 (m, 10H), 7,20 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,44 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).	A
		(M-H)-=459		
36	2,93	(M+H)+=479	9,58 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,59 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,19 Hz, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,29 (d, J=8,22 Hz, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,08 (t, J=7,44 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).	B
		(M-H)-=477		
37	2,45	(M+H)+=399	9,57 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (d, J=6,45 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,31 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,06 (t, J=7,50 Hz, 1H), 4,15 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 1,38 (t, J=6,90 Hz, 3H).	A
		(M-H)-=397		
38	2,55	(M+H)+=403	9,69 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,77 (dd, J1=9,96 Hz, J2=3,12 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (bs, 1H), 7,32 (d, J=8,13 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).	B
		(M-H)-=401		
39	2,42	(M+H)+=403	9,63 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,03 (dd, J1=8,52 Hz, J2=7,47 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,48 (t, J=6,15 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,09 (dd, J1=11,43 Hz, J2=2,25 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,12 (d, J=6,21 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H).	A
		(M-H)-=401		
40	3,09	(M+H)+=447	9,64 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,71 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,16 Hz, 2H), 7,49 (t, J=6,84 Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,13 (t, J=7,26 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,10 (d, J=5,61 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H).	B
		(M-H)-=445		
41	2,57	(M+H)+=401	9,70 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,32 Hz, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,30 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,12 (d, J=6,15 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).	B
		(M-H)-=399		
42	3,01	(M+H)+=391	9,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,17 (dd, J1=8,76 Hz, J2=1,80 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,12 (d, J=6,21 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H).	D
		(M-H)-=389		
43	3,00	(M+H)+=423	9,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,86 (d, J=7,77 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,41 Hz, 1H), 9,69 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,57 (d, J=7,32 Hz, 1H), 7,49 (t, J=6,15 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,43 Hz, 3H), 6,83 (s, 1H), 4,12 (d, J=6,24 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H).	D
		(M-H)-=421		
44	2,68	(M+H)+=373	9,77 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,09 (dt, J1=9,57 Hz, J2=1,68 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,12 (d, J=6,24 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H).	C
		(M-H)-=371		
45 (ref.)	2,46	(M+H)+=355	9,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,69 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,10 Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,12 (d, J=6,21 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H).	C
		(M-H)-=353		



ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
46	0,46 - 2,02	(M+H)+=370	10,95 (bs, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,38 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,50 (bs, 3H), 4,15 (d, J=3,99 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H).	C
		(M-H)-=368		
47	2,64	(M+H)+=385	9,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,69 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,37 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,12 (d, J=6,24 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).	C
		(M-H)-=383		
48	2,76	(M+H)+=431	9,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,80 (t, J=7,68 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,49 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,37 Hz, 2H), 7,07 (dd, J1=11,67 Hz, J2=2,22 Hz, 1H), 6,87 (dt, J1=10,62 Hz, J2=2,19 Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,31 (d, J=5,97 Hz, 6H).	A
		(M-H)-=429		
49	2,92	(M+H)+=479	9,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,35 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,01 Hz, 2H), 7,23 (m, 11H), 5,28 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).	B
		(M-H)-=477		
50	2,86	(M+H)+=491	9,55 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,44 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,95 Hz, 2H), 7,47 (t, J=5,70 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,34 (d, J=8,49 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,13 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,05 (t, J=7,44 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,13 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,10 (d, J=6,00 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).	B
		(M-H)-=489		
51	2,89	(M+H)+=427	9,55 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,85 (d, J=7,56 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,25 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,12 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,04 (t, J=7,50 Hz, 1H), 4,10 (d, J=6,21 Hz, 2H), 3,81 (d, J=6,51 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,90 (d, J=6,63 Hz, 6H).	B
		(M-H)-=425		
52	2,16	(M+H)+=356	9,75 (s, 1H), 9,17 (d, J=1,98 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,69 (d, J=4,68 Hz, 1H), 8,34 (d, J=6,39 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,55 (dd, J1=7,98, J2=4,80 Hz, 1H), 7,48 (t, J=6,12 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,11 (d, J=6,12 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H).	C
		(M-H)-=354		
53	2,64	(M+H)+=413	9,54 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,90 (dd, J1=7,71 Hz, J2=1,59 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,40 Hz, 2H), 7,47 (t, J=6,18 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,31 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,04 (t, J=7,41 Hz, 1H), 4,11 (d, J=6,21 Hz, 2H), 4,02 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,92 (t, J=7,32 Hz, 3H).	A
		(M-H)-=411		
54	2,69	(M+H)+=419	9,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J=11,37 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,47 (t, J=6,24 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,25 (d, J=1,83 Hz, 1H), 7,13 (dd, J1=8,40 Hz, J2=1,77 Hz, 1H), 4,10 (d, J=6,24 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).	A
		(M-H)-=417		
55	2,37	(M+H)+=415	9,66 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,43 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,22 Hz, 2H), 7,16 (d, J=1,59 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,10 (d, J=6,24 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).	B
		(M-H)-=413		

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
56	2,62	(M+H)+=413	9,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91 (d, J=6,78 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,49 (t, J=5,79 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (t, J=7,35 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,04 (t, J=7,47 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,12 (d, J=6,00 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,30 (d, J=4,86 Hz, 6H).	A
		(M-H)-=411		
57	2,46	(M+H)+=385	9,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,55 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,19 Hz, 2H), 7,48 (t, J=5,82 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,22 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,70 Hz, 2H), 4,12 (d, J=5,73 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).	B
		(M-H)-=383		
58	0,46 - 1,89	(M+H)+=345	13,19 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,3 (bs, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,65 (d, J=8,37 Hz, 2H), 7,48 (t, J=5,88 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,37 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,11 (d, J=5,88 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H).	D
		(M-H)-=343		
59	2,57	(M+H)+=351	11,3 (bs, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,56 Hz, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,32 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,56 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,54 (d, J=2,76 Hz, 2H).	D
		(M-H)-=349		
60	0,45-1,95-2,27	(M+H)+=423	11,8 (bs, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,93 (d, J=6,33 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,10 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,86 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,09-7,01 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=421		
61	0,45 - 2,30 - 2,43	(M+H)+=441	12,5 (bs, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,85 (bs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,01 (t, J=7,98 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,90 (t, J=8,28 Hz, 1H), 4,64 (d, J=3,69 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).	B
		(M-H)-=439		
62	0,45 - 2,43 - 2,54	(M+H)+=441	12,1 (bs, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (bs, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,25 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	B
		(M-H)-=439		
63	2,56	(M+H)+=236	9,83 (s, 1H), 8,40 (d, J=8,13 Hz, 2H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,98 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,02 (d, J=7,56 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,52 (s, 2H).	C
		(M-H)-=234		
64	2,34	(M+H)+=408	9,60 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,93 (d, J=7,44 Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,67 (d, J=5,85 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 4H), 7,31 (t, J=7,74 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 3H), 7,07 (t, J=7,38 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,71 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).	A
		(M-H)-=406		
65	2,49	(M+H)+=426	9,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01 (t, J=7,92 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,22 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,46 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, 3J=11,37 Hz, 4J=1,77 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	A
		(M-H)-=424		
66	2,60	(M+H)+=426	9,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 3H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 3H), 9,96 (d, J=7,44 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).	A
		(M-H)-=424		

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
67	3,83	(M+H)+=365	9,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,63 (d, J=8,04 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,86 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,62 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,76 (s, 1H).	D
		(M-H)-=363		
68	3,05	(M+H)+=437	9,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (m, 5H), 7,76 (d, J=8,16 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (t, J=8,19 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,65 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,43 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,50 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,44 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	A
		(M-H)-=435		
69	0,45 - 1,68	(M+H)+=307	11,62 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (bs, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,62 (t, J=8,34 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (d, J=7,65 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,40 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,56 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).	A
70	3,24	(M+H)+=515	11,14 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,72 (t, J=6,15 Hz, 1H), 7,70 (d, J=6,33 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,98 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (t, J=7,56 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,65 Hz, 1H), 4,18 (d, J=5,88 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).	B
		(M-H)-=513		
71	2,76	(M+H)+=413	9,65 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,95 (dd, J1=7,71 Hz, J2=1,68 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (t, J=6,42 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (t, J=7,83 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,31 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,41 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,05 Hz, 1H), 4,13 (d, J=6,27 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (t, J=7,62 Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,47 Hz, 3H).	A
		(M-H)-=411		
72	3,15	(M+H)+=465	11,05 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,28 (t, J=6,18 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=8,82 Hz, J2=5,28 Hz, 2H), 7,70 (d, J=7,59 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, J=8,34 Hz, 1H), 7,17 (t, J=7,53 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,98 Hz, 1H), 4,02 (d, J=6,21 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).	B
		(M-H)-=463		
73	2,98	(M+H)+=453	11,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,47 (t, J=6,18 Hz, 1H), 7,92 (d, J=4,95 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 5H), 7,39 (d, J=7,77 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,40 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 4,08 (d, J=6,18 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H).	B
		(M-H)-=451		
74	3,08	(M+H)+=461	9,65 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,95 (d, J=6,48 Hz, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46-7,28 (m, 8H), 7,18 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,08 (t, J=8,28 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,62 Hz, 1H), 4,33, (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	B
		(M-H)-=459		
75	0,55 - 2,04 - 2,30	(M+H)+=371	9,92 (bs, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,89 (d, J=6,84 Hz, 2H), 7,63 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,89 (d, J=6,87 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,89 (s, 3H).	A
		(M-H)-=369		
76	0,54-1,89-2,26	(M+H)+=371	9,93 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,66 (bs, 2H), 7,48 (bs, 1H), 7,31 (bs, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,84 (s, 3H).	B
		(M-H)-=369		
77	0,45 - 2,56 - 2,73	(M+H)+=469	10,80 (bs, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,64 (d, J=5,76 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,08 (m, 5H), 6,86 (m, 3H), 4,74 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 1,29 (m, 6H).	A
		(M-H)-=467		

ES 2 558 132 T3

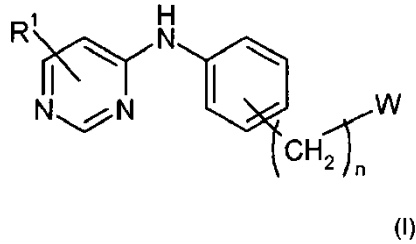
Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
78	0,44 - 2,09	(M+H)+=409 (M-H)-=407	10,80 (bs, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,86 (bs, 2H), 7,63 (bs, 2H), 7,00 (m, 10H), 4,52 (s, 2H).	B
79	0,45 - 2,10 - 2,37	(M+H)+=426 (M-H)-=424	9,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (t, J=7,77 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (t, J=6,93 Hz, 2H), 6,91 (t, J=8,73 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).	A
80	2,73	(M+H)+=436 (M-H)-=434	9,55(bs, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,40 (bs, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,67 (bs, 2H), 7,51 (bs, 2H), 7,40 (bs, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 1,25 (bs, 6H).	A
81	2,90	(M+H)+=454 (M-H)-=452	9,55 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,66 (bs, 2H), 7,50 (bs, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,19 (bs, 2H), 7,05 (d, J=11,73 Hz, 1H), 6,99 (bs, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,73 (m, 1H), 1,26 (bs, 6H).	A
82	0,55-2,03-2,26	(M+H)+=394 (M-H)-=392	9,95 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, J=6,87 Hz, 2H), 7,67 (bs, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,05 (s, 1 H), 6,97 (m, 1H), 6,88 (d, J=6,84 Hz, 2H), 5,52 (s, 2H).	B
83	0,47-2,11-2,31	(M+H)+=394 (M-H)-=392	9,73 (bs, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 5,52 (s, 2H).	C
84	0,44 - 2,92	(M+H)+=429 (M-H)-=427	11,22 (bs, 1H), 9,17 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,01 (bs, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,28 (m, 7H), 4,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).	B
85	0,44 - 2,77 - 2 94	(M+H)+=444 (M-H)-=442	9,61 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,71 Hz, 1H), 7,68 (d, J=6,81 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,30 (t, J=7,68 Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,96 (d, J=7,26 Hz, 1H), 6,60 (bs, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).	C
86	2,43	(M+H)+=336 (M-H)-=334	9,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,32 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,46 (s, 2H).	D
87	0,46 - 1,99 - 2,29	(M+H)+=408 (M-H)-=406	9,62 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,94 (d, J=7,41 Hz, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,54 (d, J=6,90 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,32 (d, J=8,28 Hz, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,07 (t, J=7,53 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).	B
88	2,77	(M+H)+=454 (M-H)-=452	9,56 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,64 (m, 4H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J=10,65 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 1,25 (d, J=1,41 Hz, 6H).	B
89	0,44-2,10	(M+H)+=394	9,92 (bs, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (d,	B

ES 2 558 132 T3

Nº	Tiempo de Retención (min)	ESI-MS	RMN	Intervalo inhibitorio de CDK9
		(M-H) <sup>-</sup> =392	J=8,55 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,54 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,31 Hz, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,64 Hz, 2H), 5,45 (s, 2H).	
90	4,47	(M+H) <sup>+</sup> =335 (M-H) <sup>-</sup> =333	9,81 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,44 (s, 2H).	D
91	3,56	(M+H) <sup>+</sup> =407(M-H) <sup>-</sup> =405	9,57 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,92 (dd, J <sub>1</sub> =7,68 Hz, J <sub>2</sub> =1,56 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,28 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,74 Hz, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,28 (t, J=7,86 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,37 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,84 (d, J=7,65 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,00 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).	C
92	2,70	(M+H) <sup>+</sup> =435 (M-H) <sup>-</sup> =433	10,23(s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,50 (s, 4H).	D
93	0,45-2,30-2,47	(M+H) <sup>+</sup> =507 (M-H) <sup>-</sup> =505	9,56 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 (d, J=6,75 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,28 (m, 9H), 6,84 (d, J=6,21 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,40 (s, 4H).	C
94	0,44 - 2,59	(M+H) <sup>+</sup> =525 (M-H) <sup>-</sup> =523	9,57 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,29 (m, 6H), 7,07 (d, J=10,44 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,61 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 2,41 (s,4H).	C
ref.: compuesto de referencia, en el que el fenilo como significado de R <sup>1</sup> está no sustituido; bs = s ancho				

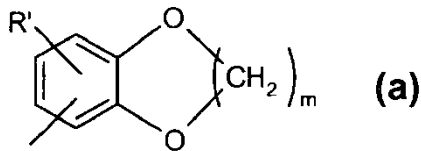
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables



en la que

- 5            R<sup>1</sup> es
- halógeno;
  - vinilen-arilo;
  - arilo, que está sustituido con uno o múltiples sustituyentes seleccionados de los grupos siguientes:
- 10           - alcoxi, que está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos, o con arilo que está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos, al quilos, alcoxis, preferiblemente con alcoxi,
- halógeno,
  - alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos o alcoxis, preferiblemente con halógeno,
  - alquil-ariloxi, que está opcionalmente sustituido con alcoxi, que está opcionalmente sustituido con uno o
- 15           múltiples halógenos,
- aminocarbonilo,
  - amino, que está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;
  - alquiltio,
  - alquilsulfinilo o alquilsulfonilo,
- 20           - ariloxi,
- hidroxilo;
  - grupo de la fórmula (a)

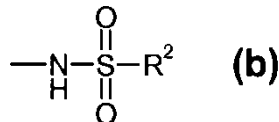


en la que m es 1, 2 ó 3 y R' es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

- 25           ▪ heteroarilo;

W es un

- grupo de la fórmula (b)



en la que R<sup>2</sup> significa

- alquilo, alcoxi o arilo, grupos que están opcionalmente sustituidos con uno o múltiples halógenos,
  - heteroarilo,
  - bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos, alquilos o alcoxis,
  - amino, que está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos;
- 5       ▪ grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con un grupo  $(CH_2)_k$ -heterocicloalquilo, en donde k es 0, 1, 2 ó 3;
- $NH-R^3$ , en donde  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aminoalquilo, aminoarilo o aminoheteroarilo, o  $R^3$  es  $-CO$ -arilo,  $-CO-NH$ -arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos; y
- 10       n es 1, 2, 3 ó 4.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el heteroarilo en el significado de  $R^1$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N, preferiblemente un grupo piridina o pirazol.
3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el heteroarilo en el significado de  $R^2$  es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de S, preferiblemente un grupo tiofeno.
- 15    4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el heteroarilo en el significado de W es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S en uno de los anillos, y el otro anillo es un anillo de benceno, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo en el anillo que contiene nitrógeno, y con uno o múltiples halógenos, alquilos o alcoxis en el anillo de benceno.
- 20    5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el heteroarilo en el significado de W es un grupo 1-benzimidazolilo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sustituyente heterocicloalquilo del heteroarilo en el significado de W es un anillo saturado de 4 a 7 átomos en donde 1 ó 2 miembros del anillo se seleccionan del grupo que consiste en O, S y  $NR^x$ , en donde  $R^x$  es hidrógeno o alquilo.
- 25    7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el heteroarilo en el significado de  $R^3$  es un grupo heteroarilo bicíclico fusionado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo de N, O y S (preferiblemente N) en uno de los anillos, y el otro anillo es un anillo de benceno, preferiblemente un grupo 2-benzimidazol.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el heteroarilo en el significado de  $R^3$  es  $-CO$ -arilo o  $-CO-NH$ -arilo, en donde el arilo está opcionalmente sustituido con uno o múltiples halógenos.
- 30    9. Composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo uno o múltiples compuestos de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, junto con uno o múltiples materiales auxiliares farmacéuticos.
10. Uso de un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con proteína quinasas.
- 35    11. Un compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad relacionada con proteína quinasas, en especial, con CDK9.
12. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 10 u 11, en donde la enfermedad relacionada con proteína quinasas es una enfermedad relacionada con CDK9.
- 40    13. El uso de un compuesto según las reivindicaciones 10 a 12, en donde la enfermedad se selecciona de grupo de enfermedades citoproliferativas, enfermedades infecciosas, dolor, enfermedades cardiovasculares e inflamación.