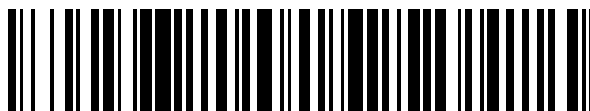


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 284**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012 PCT/EP2012/067966**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12761590 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2755956**

54 Título: **5-Fluoro-pirimidinas 2,4-disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9**

30 Prioridad:

**16.09.2011 EP 11181545**

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

**21.10.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LÜCKING, ULRICH;  
KOSEMUND, DIRK;  
SCHOLZ, ARNE;  
LIENAU, PHILIP;  
SIEMEISTER, GERHARD;  
BÖMER, ULF y  
BOHLMANN, ROLF**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

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

ES 2 587 284 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

## 5-Fluoro-pirimidinas 2,4-disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9

La presente invención se refiere a 5-fluoro-pirimidinas de disustituidas de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento y a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos, en particular de trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas víricamente y/o de enfermedades cardiovasculares. La presente invención se refiere adicionalmente a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I).

La familia de las proteínas quinasa dependientes de ciclina (CDK) consiste en miembros que son reguladores clave del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), que están implicados en la regulación de la transcripción génica (CDK transcripcionales) y de miembros con otras funciones. Las CDK requieren para la activación la asociación a una subunidad ciclina reguladora. Las CDK del ciclo celular CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D y CDK6/ciclina D se activan en un orden secuencial para dirigir a una célula en y hacia el ciclo de división celular. Las CDK transcripcionales CDK9/ciclina T y CDK7/ciclina H regulan la actividad de la ARN polimerasa II a través de la fosforilación del dominio carboxi terminal (DCT). El factor de transcripción positiva b (P-TEFb) es un heterodímero de la CDK9 y uno de cuatro compañeros ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b. Mientras que la CDK9 (NCBI GenBank ID de Gen 1025) está exclusivamente implicada en la regulación transcripcional, la CDK7 además participa en el ciclo de regulación celular como la quinasa activadora de CDK (CAK).

La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II se inicia por el ensamblaje del complejo de pre-iniciación en la región promotora y por la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 del DCT por la CDK7/ciclina H. Para una fracción principal de genes la ARN polimerasa II para la transcripción después de que se haya movido 20-40 nucleótidos a lo largo del molde de ADN. Esta pausa proximal al promotor de la ARN polimerasa II está mediada por factores de elongación negativa y se reconoce como un mecanismo de control principal para regular la expresión de genes rápidamente inducidos en respuesta a una diversidad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). El P-TEFb está crucialmente implicado en superar la pausa proximal al promotor de la ARN polimerasa II y de la transición hacia un estado de elongación productiva por fosforilación de Ser 2 del DCT así como por fosforilación e inactivación de los factores de elongación negativa.

La actividad del P-TEFb en sí mismo está regulada por varios mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb existe en un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (ARNnp 7SK), la proteína 7 relacionada con La (LARP7/PIP7S) y las proteínas 1/2 inducibles por bis-acetamida de hexametileno (HEXIM 1/2, He y col., Mol Cell 29, 588, 2008). La mitad restante del P-TEFb existe en un complejo activo que contiene el bromodominio proteico Brd4 (Yang y col., Mol Cell 19, 535, 2005). El Brd4 recluta al P-TEFb a través de la interacción con histonas acetiladas en áreas de cromatina preparadas para la transcripción génica. A través de interactuar alternativamente con sus reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: el P-TEFb unido al complejo ARNnp 7SK representa un reservorio desde el que puede liberarse P-TEFb activo según la demanda de transcripción celular y proliferación celular (Zhou & Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Adicionalmente, la actividad del P-TEFb se regula por modificaciones post-traduccionales incluyendo fosforilación/desfosforilación, ubiquitinación y acetilación (revisado en Cho y col, Cell Cycle 9, 1697, 2010).

La actividad desregulada de la actividad quinasa CDK9 del heterodímero P-TEFb se asocia a una diversidad de configuraciones patológicas humanas tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo cáncer), enfermedades infecciosas víricamente inducidas o enfermedades cardiovasculares.

El cáncer se considera un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio de la proliferación y de la muerte celular (apoptosis). Altos niveles de proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 se encuentran en diversos tumores humanos y explican la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a la terapia. La inhibición de la actividad quinasa P-TEFb se mostró que reducía la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II dando lugar a una disminución de las proteínas anti-apoptóticas de vida corta, especialmente Mcl-1 y XIAP, reinstalando la capacidad de las células tumorales de someterse a apoptosis. Un número de otras proteínas asociadas al fenotipo de tumor transformado (tales como Myc, transcritos de genes de respuesta a nF-kB, quinasas mitóticas) son bien proteínas de vida corta o bien están codificadas por transcritos de vida corta que son sensibles a la actividad de la ARN polimerasa II mediada por la inhibición de P-TEFb (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Muchos virus dependen de la maquinaria transcripcional de la célula hospedadora para la transcripción de su propio genoma. En el caso de VIH-1, la ARN polimerasa II se recluta a la región promotora con los LTR víricos. La proteína del activador de la transcripción vírica (Tat) se une a los transcritos víricos nacientes y supera la pausa de la ARN polimerasa II proximal al promotor mediante el reclutamiento del P-TEFb que a su vez promueve la elongación transcripcional. Adicionalmente, la proteína Tat aumenta la fracción de P-TEFb activa de las proteínas HEXIM 1/2 inhibitoras de P-TEFb dentro del complejo ARNnp. Los datos recientes han mostrado que la inhibición de la actividad quinasa de P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación de HIV-1 a concentraciones de inhibidor de quinasa que no son citotóxicas para las células hospedadoras (revisado en Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). Similarmente, el reclutamiento del P-TEFb por proteínas víricas se ha informado para otros virus tales como el virus de Epstein-Barr asociado al cáncer de linfocitos B, donde la proteína EBNA2 antígeno nuclear

interactúa con el P-TEFb (Bark-Jones y col., Oncogene, 25, 1775, 2006 y el virus linfotrópico T tipo 1 (HTLV-1), donde el activador transcripcional Tax recluta al P-TEFb (Zhou y col., J. Virol. 80, 4781, 2006).

- 5 La hipertrofia cardiaca, la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y a la presión (estrés hemodinámico por ejemplo hipertensión, infarto de miocardio), puede dar lugar, a largo plazo, a fallo cardiaco y la muerte. La hipertrofia cardiaca se mostró estar asociada a una actividad transcripcional y fosforilación del DCT de la ARN polimerasa II aumentadas en células del músculo cardíaco. Se descubrió que el P-TEF se activaba por la disociación del complejo inactivo 7SK ARNnp/HEXIM 1/2. Estos descubrimientos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad quinasa del P-TEFb como una aproximación terapéutica para tratar la hipertrofia cardiaca (revisado en Dey y col., Cell Cycle 6, 1856, 2007).
- 10 En resumen, múltiples líneas de evidencia sugieren que la inhibición selectiva de la actividad quinasa de CDK9 del heterodímero P-TEFb (= CDK9 y uno de cuatro compañeros ciclina, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa una aproximación innovadora para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón. CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 quinasas estrechamente relacionadas de las cuales el subgrupo de las CDK del ciclo celular cumple múltiples papeles en la regulación de la proliferación celular. De esta manera, la co-inhibición de las CDK del ciclo celular (por ejemplo, CDK1/ciclina B, CDK2, ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D) y de la CDK9, se espera que impacte a los tejidos que proliferan normales tales como la mucosa intestinal, los órganos linfáticos y hematopoyéticos y los órganos reproductivos. Para maximizar el margen terapéutico de los inhibidores de la quinasa CDK9, se requieren moléculas con alta selectividad hacia la CDK9.
- 15 Los inhibidores de la CDK en general así como los inhibidores de la CDK9 se describen en un número de publicaciones diferentes.
- 20 El documento WO2008129070 y el documento WO2008129071 describen aminopiridinas 2,4-disustituidas como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (documento WO2008129070) y como inhibidores de la CDK5 (documento WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de IC<sub>50</sub> de CDK9 (documento WO2008129070) o de IC<sub>50</sub> de CDK5 (documento WO2008129071). Estos compuestos no contienen un átomo fluoro en la posición 5 del núcleo de pirimidina.
- 25 El documento WO2008129080 desvela aminopiridinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibitorio en la actividad proteína quinasa de diversas proteína quinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con una preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).
- 30 El documento WO2005026129 desvela aminopiridinas 4,6 disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibitorio en la actividad proteína quinasa de diversas proteína quinasas, en particular CDK2, CDK4 y CDK9.
- El documento WO2011116951 desvela derivados triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.
- 35 El documento EP1218360 B1, que corresponde al documento US2004116388A1, al documento US7074789B2 y al documento WO2001025220A1, describe derivados triazina como inhibidores de quinasa, pero no desvela inhibidores potentes o selectivos de CDK9.
- El documento WO2008079933 desvela derivados de aminopiridina y de aminopirimidina y su uso como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.
- 40 El documento WO2011012661 describe derivados de aminopiridina útiles como inhibidores de CDK.
- El documento WO2011026917 desvela carboxamidas derivadas de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.
- 45 El documento WO2012066065 desvela aminos de fenil-heteroarilo como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad hacia CDK9 sobre otras isoformas, sin embargo la divulgación de los datos de inhibición de CDK se confina a CDK 9. No se desvelan sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo pirimidina. Dentro del grupo unido al C4 del núcleo pirimidina, puede considerarse que se abarcan los alcoxi fenilos, pero no hay sugerencia de un patrón de sustitución caracterizado por un átomo fluoro unido al C5 del anillo pirimidina y una anilina en el C2 de la pirimidina, presentando un grupo sulfonil-metileno en posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos típicamente presentan un grupo cicloalquilo sustituido como R<sup>1</sup> pero no fenilo.
- 50 El documento WO2012066070 desvela compuestos 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.
- El documento WO2012101062 desvela compuestos bi-heteroarilo sustituidos que presentan un núcleo 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

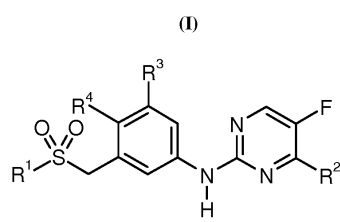
- El documento WO2012101063 desvela carboxamidas derivadas de 4-(heteroaril)-pirimidin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.
- El documento WO2012101063 desvela compuestos biaril N-acil pirimidina como inhibidores de CDK9.
- 5 El documento WO 2012101065 desvela compuestos de pirimidina de biarilo como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.
- El documento WO 2012101066 desvela compuestos de pirimidina de biarilo como inhibidores de CDK9. La sustitución R<sup>1</sup> del grupo amino unido al núcleo heteroaromático se confina a grupos no aromáticos pero no cubre fenilos sustituidos. Adicionalmente, el núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.
- 10 Wang y col. (Chemistry & Biology 17, 111-1121, 2010) describe inhibidores 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidina de CDK transcripcionales, que muestran actividad anticancerígena en modelos animales.
- El documento WO2004009562 desvela inhibidores triazina quinasa sustituidos. Se presentan datos de ensayo para los compuestos seleccionados CDK1 y CDK4, pero no para CDK9.
- El documento WO2004072063 describe pirroles heteroarilo (pirimidina, triazina) sustituidos de proteína quinasas tales como ERK2, GSK3, PKA o CDK2.
- 15 El documento WO2010009155 desvela derivados triazina y pirimidina como inhibidores de la desacetilasa de histonas y/o de quinasas dependientes de ciclina (CDK). Se describen datos de ensayo para los compuestos seleccionados CDK2.
- El documento WO2003037346 (que corresponde al documento US7618968B2, al documento US7291616B2, al documento US2008064700A1, al documento US2003153570A1) se refiere a triazinas de arilo y a los usos de las mismas, incluyendo inhibir la actividad de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa beta (LPAAT-beta) y/o la proliferación de células tales como células tumorales.
- 20 El documento WO200802556 describe sulfoximidas de carbamoilo que tienen un núcleo pirimidina, que son útiles como inhibidores quinasa. No se presentan datos de CDK9. No se ejemplifican moléculas, que posean un núcleo fluoropirimidina.
- 25 El documento WO2002066481 describe derivados pirimidina como inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina. No se menciona la CDK9 ni se presentan datos de CDK9.
- El documento WO2008109943 concierne a compuestos fenil aminopiri(mi)dina y su uso como inhibidores de quinasa, en particular como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo pirimidina.
- 30 El documento WO2009032861 describe pirimidinil aminas sustituidas como inhibidores de la quinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo pirimidina.
- El documento WO2011046970 concierne a compuestos amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran principalmente en compuestos que tienen un núcleo pirimidina.
- 35 A pesar del hecho de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, se mantiene una necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 para usarse para el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiperproliferativas, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón, que ofrecen una o más ventajas sobre los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como:
- actividad y/o eficiencia mejoradas
  - perfil de selectividad quinasa beneficioso de acuerdo con la necesidad terapéutica respectiva
  - 40 • perfil de efecto secundario mejorado, tal como menores efectos laterales indeseados, menor intensidad de los efectos secundarios o (cito)toxicidad reducida
  - propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y en fluidos corporales
  - propiedades farmacocinéticas mejoradas, permitiendo por ejemplo la reducción de la dosis o un esquema de dosificación más fácil
  - 45 • fabricación de la sustancia farmacéutica más fácil por ejemplo por rutas sintéticas más cortas o purificación más fácil.
- Un objeto particular de la presente invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, muestren una selectividad aumentada por la CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E.
- 50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que muestren una potencia aumentada para inhibir la actividad CDK9 (demostrada por un valor IC<sub>50</sub> menor para CDK9/Ciclina T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9, que muestren una actividad anti-proliferativa mejorada en líneas celulares de tumores tales como HeLa en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Además, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9, que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, sean altamente selectivos para la CDK9/Ciclina T1 en comparación con la CDK2/Ciclina E y/o que muestren una potencia aumentada para inhibir la actividad CDK9 y/o que muestren una actividad anti-proliferativa mejorada en líneas celulares de tumores tales como HeLa y/o que muestren una potencia aumentada para inhibir la actividad CDK9 a concentraciones altas de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

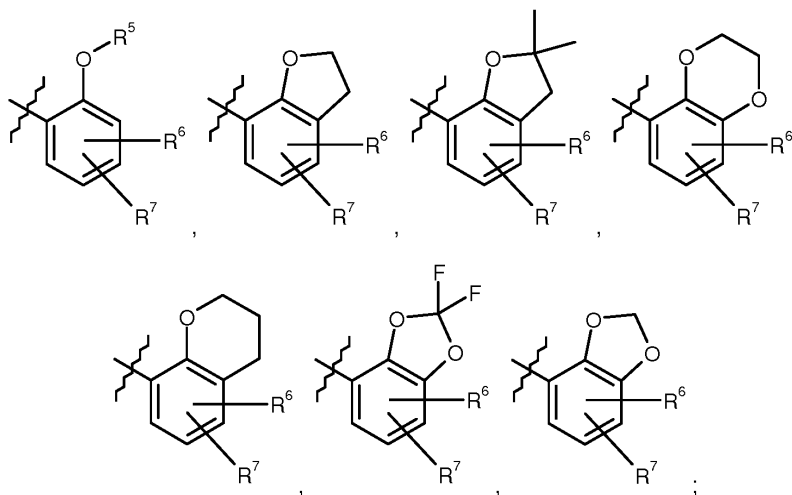
La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I)



15 en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

30 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;
- 5 c) un grupo heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;
- 10 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 15 e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 20 f) un grupo fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 25 g) un grupo heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 30 h) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- i) un grupo heterociclilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 35 j) grupo fenil-ciclopropilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- 40 k) un grupo heteroaril-ciclopropilo, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de la fórmula recitada en lo sucesivo en el presente documento que se abarcan por la fórmula (I) y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos y los compuestos que se abarcan por la fórmula (I) y que se mencionan en lo sucesivo en el presente documento como realizaciones ejemplares y las sales, los solvatos y los solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que se abarcan por la fórmula (I) y se mencionan en lo sucesivo en el presente documento no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

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

- 5 Las sales que se prefieren para los fines de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, las sales que no son adecuadas para las aplicaciones farmacéuticas de por sí, pero que, por ejemplo, pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la presente invención, también están comprendidas.

10 La frase "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

15 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención abarcan sales de adición ácida de ácidos minerales, de ácidos carboxílicos y de ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, de ácido bromhídrico, de yodhídrico, de ácido sulfúrico, de ácido bisulfúrico, de ácido fosfórico, de ácido nítrico o con un ácido orgánico, tales como fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibencil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanpropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxi-etansulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometansulfónico, dodecilsulfúrico, etansulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metansulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, masónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiocianico, por ejemplo.

25 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente invención también comprenden sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como alquilhaluros inferiores tales como metil-, etil-, propil- y butilcloruros, -bromuros y -yoduros; dialquilsulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como decil-, lauril-, miristil- y estearilcloruros, -bromuros y -yoduros, aralquilhaluros como bencil- y fenetilbromuros y otros.

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

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

45 La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la presente invención. Una variación isotópica de un compuesto de la presente invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usual o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, aquellas en las cuales se incorpora uno o más isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos tritidos y el carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y capacidad de detección. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mejor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y de esta manera pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la presente invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia tales como por los procedimientos o por las preparaciones ilustrativos descritos en los ejemplos a continuación en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Para los fines de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, salvo que se especifique de otra manera.

La frase “átomo halógeno” o “halo” representa flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente flúor.

5 El término “alquilo” representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado específicamente, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonil-, decil-, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo. Si el número de átomos de carbono no se indica específicamente el término “alquilo” representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene, como regla, 1 a 9, particularmente 1 a 6, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (“alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”), por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propil-, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>”), metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

10 La frase “alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene un doble enlace y que tiene 2 o 3 átomos de carbono (“alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>”). Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (*E*)-2-metilvinilo, (*Z*)-2-metilvinilo o isopropenilo.

20 La frase “alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal monovalente que contiene un triple enlace y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, propil-1-ino o prop-2-ino.

25 La frase “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces por ejemplo cicloalqueno, tales como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en los que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser en cualquier átomo de carbono de dicho anillo, estando saturado o insaturado. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo ciclohexilo.

30 La frase “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferentemente dicho grupo “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>” es un grupo ciclopropilo.

35 La frase “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 La frase “cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” ha de entenderse que significa preferentemente un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> como se define anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se define anteriormente, que une el grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> a la molécula. Particularmente, el “cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” es un “cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>”, preferentemente es un grupo “cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-metil”.

45 El término “heterociclilo” ha de entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene adicionalmente 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno. Particularmente, el término “heterociclilo” ha de entenderse que significa un “anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros”.

50 La frase “un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros” ha de entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono- o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene adicionalmente 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno. Un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub> ha de entenderse que significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo tiene de 4 a 10 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo tiene de 5 a 11 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo tiene de 6 a 12 miembros.

55 Dicho anillo heterocíclico es por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico tal como un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, ozazolidinilo, isoxazolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o quinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4*H*-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo,



2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisozazolilo o 4*H*-1,4-tiazinilo o, puede ser benzo fusionado.

5 Particularmente un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> ha de entenderse que significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo tiene de 4 a 8 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo tiene de 5 a 9 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo tiene de 6 a 10 miembros.

10 Particularmente un heterociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ha de entenderse que significa un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia en caso de un heteroátomo el anillo tiene de 4 a 7 miembros, en el caso de dos heteroátomos el anillo tiene de 5 a 8 miembros y en el caso de tres heteroátomos el anillo tiene de 6 a 9 miembros.

15 Particularmente, el término "heterociclilo" ha de entenderse siendo un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono y 1, 2 o 3 de los grupos anteriormente mencionados que contienen heteroátomos (un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono y 1, 2 o 3 de los grupos anteriormente mencionados que contienen heteroátomos (un "anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que ha de entenderse que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos anteriormente mencionados que contienen heteroátomos o 5 átomos de carbono y uno de los grupos anteriormente mencionados que contienen heteroátomos, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos anteriormente mencionados.

20 La frase "heterocicilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" ha de entenderse que significa preferentemente un heterociclilo, preferentemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, más preferentemente un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cada uno como se define anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se define anteriormente, que une el grupo heterocicilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- a la molécula. Particularmente, el "heterocicilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un "heterocicilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-", preferentemente es un grupo heterocicilimetil-

25 La frase "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en el cual el término "alquilo" se define anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi o un isómero de los mismos. Particularmente, el grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es un "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", un "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", un grupo metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Se prefiere adicionalmente un grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

30 La frase "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se define anteriormente, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, de forma idéntica o de forma diferente, por uno o más átomos fluoro. Dicho grupo fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es, por ejemplo, un grupo 1,1-difluorometoxi-, un 1,1,1-trifluorometoxi-, un 2-fluoroetoxi-, un 3-fluoropropoxi-, un 2,2,2-trifluoroetoxi-, un 3,3,3-trifluoropropoxi- particularmente un grupo "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>".

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

40 El término "dialquilamino" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos lineales o ramificados como se define anteriormente, que son independientes el uno del otro. Dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- por ejemplo representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo cada uno de ellos teniendo 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamino-" comprende por ejemplo: N,N-Dimetilamino-, N,N-Dietilamino-, N-Etil-N-metilamino-, N-Metil-N-*n*-propilamino-, N-*t*-Butil-N-metilamino-, N-Etil-N-*n*-pentilamino- y N-*n*-Hexil-N-metilamino-.

La frase "amina cíclica" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo amina cíclica. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que podrían estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

50 La frase "haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente, en el cual el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se define anteriormente y en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo halógeno, de forma idéntica o de forma diferente, es decir, un átomo halógeno siendo independiente el uno del otro. Particularmente, dicho átomo halógeno es flúor. El grupo haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- preferido es un grupo fluoroalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, tal como por ejemplo -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, preferentemente es -CF<sub>3</sub>.

55 La frase "fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" ha de entenderse que significa preferentemente un grupo fenilo, en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se define anteriormente, que une el grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- a la molécula. Particularmente, el "fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, preferentemente es un

grupo bencil-.

El término "heteroarilo" ha de entenderse que significa preferentemente un sistema de anillos monovalente aromático que tiene 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (un grupo "heteroarilo de 5 a 14 miembros), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos de carbono (un "heteroarilo de 10 miembros") y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico y además en cada caso puede estar benzo-condensado. Particularmente, heteroarilo se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc. y los derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc. y los derivados benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc. y los derivados benzo de los mismos: o cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, zantenilo u oxepinilo, etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona de heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

La frase "heteroarilo de 5 miembros" se entiende que significa preferentemente un sistema de anillos monovalente aromático que tiene 5 átomos de anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona de tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

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

La frase "heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" ha de entenderse que significa preferentemente un heteroarilo, un heteroarilo de 5 miembros o un grupo heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se define anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se define anteriormente, que une el grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> a la molécula. Particularmente, el "heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" es un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, un piridinilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un piridinilmetil-, un piridiniletil-, un piridinilpropil-, un pirimidinilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, un pirimidinilmetil-, un pirimidiniletil-, un pirimidinilpropil-, preferentemente un piridinilmetil- o un piridiniletil- o un pirimidinilmetil- o un pirimidinilpropil-.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" como se usa a lo largo de todo el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" ha de entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo que comprenda el mismo, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

De forma similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo que comprenda el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De forma similar, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" o "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" ha de entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo que comprenda el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", ha de entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo que comprenda el mismo, por ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" como se usa en el presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", ha de entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ha de entenderse además que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo que comprenda el mismo, por

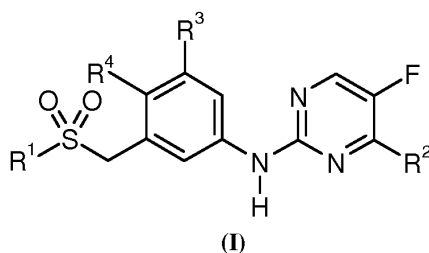
ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

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

5 Como se usa en el presente documento, la frase “una o más veces”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significan una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces.

Donde la forma plural de las palabras compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, se usa en el presente documento, se toma que significa también un compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similares únicos.

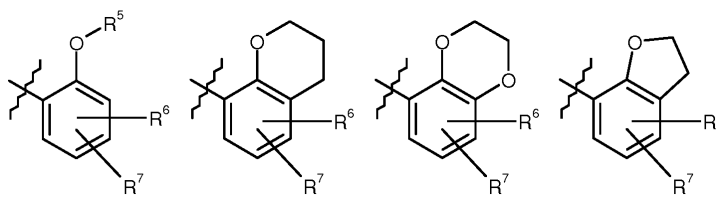
En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que



10 en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,

15 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

20 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

25 b) un grupo fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

30 c) un grupo heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

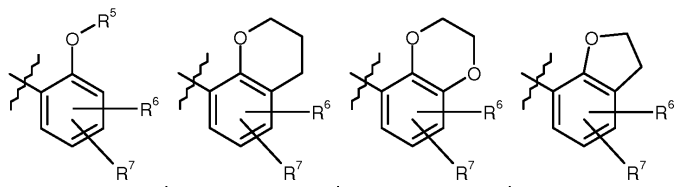
35 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-;

5 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

10 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

15 b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

20 c) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

25 d) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

30 e) un grupo heterociclilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

35 f) grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

g) un grupo heteroaril-ciclopropilo, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

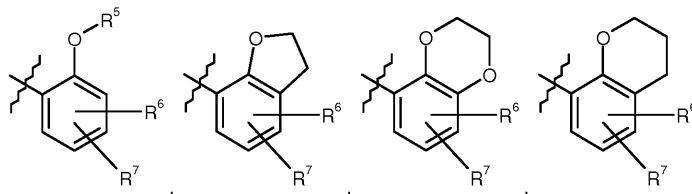
40 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que

45 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- o fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

5 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueni C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquini C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicli-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicli-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

10 b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

15 c) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un fluoro o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que

25 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de

30 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, ciano, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

35 b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

c) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

40 d) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

45 e) un grupo heterocicli-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterocicli está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

f) grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres

sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

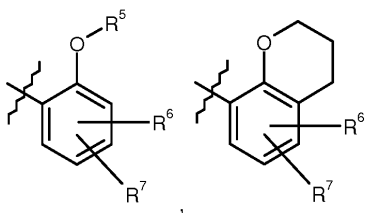
- 5 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 10 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



- 15 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

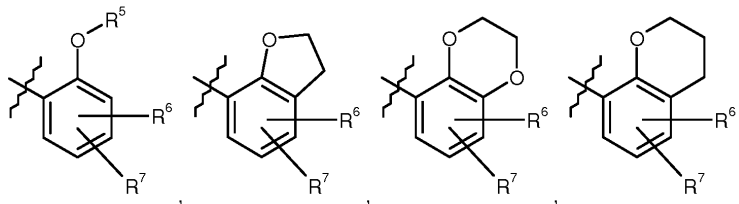
- a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

- 20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización preferida la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I),

- 25 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>- o fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo o metoxi,
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

- a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

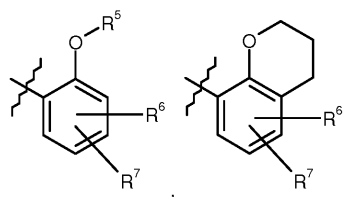
- 35 c) un grupo piridilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres

sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro;  
 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo, metoxi-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



10 R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de metilo y bencilo;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo, metoxi-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

25 En otra realización la presente invención concierne a compuestos de fórmula general (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, un heterocicli-, un fenilo, un heteroarilo, un fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un fenilo, un heteroarilo, un

fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- o un heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo fenilo o un heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, *tert*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo;

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo o metoxi.

15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclohexilo o fenilo;

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo o metoxi.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- o fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-,

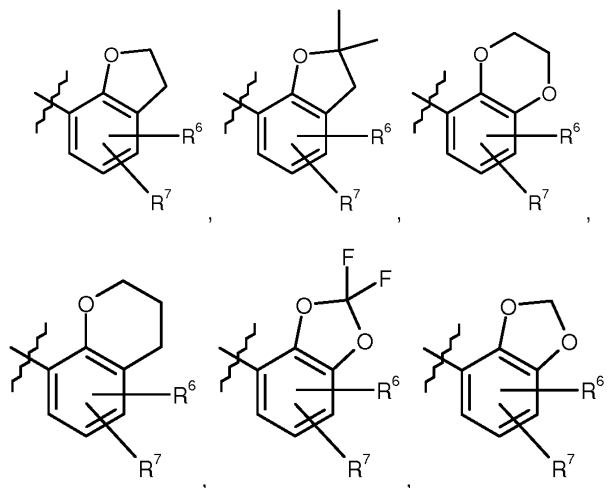
25 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo o ciclopropilo.

En otra realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>1</sup> representa un grupo ciclopropilo.

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

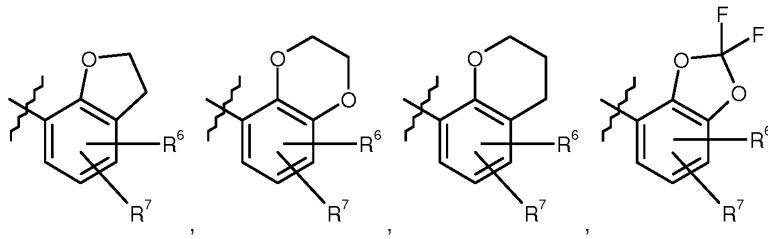
En otra realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



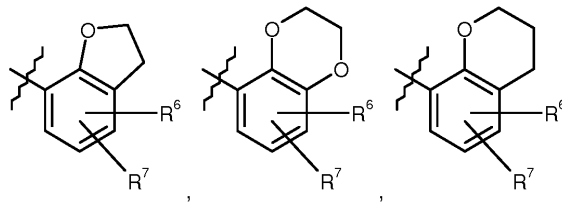
35



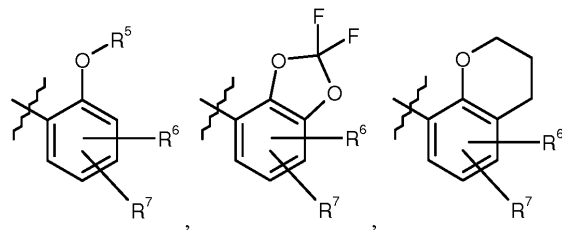
En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



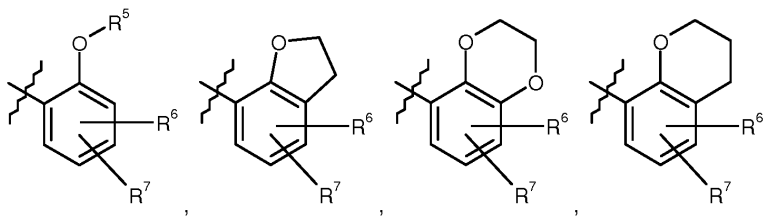
5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



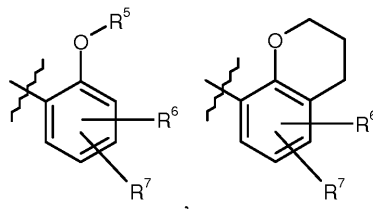
En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



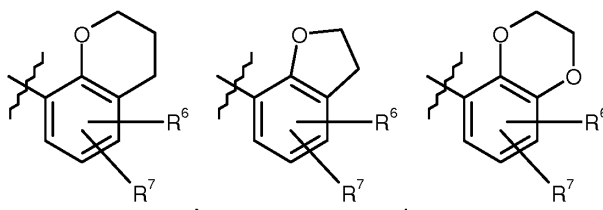
10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



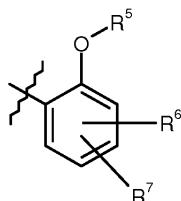
En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^2$  representa un grupo seleccionado de



En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa



5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 3,4-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 5-fluoro-2-metoxifenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(2-clorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-metoxifenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-.

10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-.

15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-.

20 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil- o 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-.

En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>2</sup> representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenil-.

25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, fluoro o cloro.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan independientemente el uno del otro un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro.

35 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o fluoro y R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un átomo fluoro o un cloro.

40 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>3</sup> representa un átomo fluoro.

- 5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un fluoro o un cloro.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un átomo fluoro o un cloro.

- 15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

20 En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>4</sup> representa un átomo fluoro.

25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, heteroarilo,

35 en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

40 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

45 en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

50 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxil, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de átomo halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, heterocicliil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de halógeno.

10

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, ciano, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de un átomo halógeno.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de un átomo cloro o fluoro.

20

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de un átomo fluoro.

25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilo.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo metilo.

30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

35 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de fluoro, cloro, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

40 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de fluoro, cloro, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

45 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo ciclohexilo o ciclopentilo.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

50

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-CH<sub>2</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo ciclohexil-CH<sub>2</sub>- o ciclopentil-CH<sub>2</sub>-, cuyo grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heterociclilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heterociclil-CH<sub>2</sub>-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 20 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- 35 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 40 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 45 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 50 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 55 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- 10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.
- 15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de un átomo fluoro, un grupo metilo.
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de un átomo fluoro o un átomo cloro.
- 20 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, un 4-fluorobencil-, un 4-clorobencilo, un 3-fluorobencilo o un 3-clorobencilo.
- 25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de un átomo fluoro, un grupo metilo.
- 35 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 40 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 45 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.
- 50 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 5 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^5$  representa un grupo piridilalquil  $C_1-C_2$ , cuyo grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil  $C_1-C_2$ , haloalquil  $C_1-C_2$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ .
- 10 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^5$  representa un grupo piridil- $CH_2$ , cuyo grupo piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil  $C_1-C_2$ , haloalquil  $C_1-C_2$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ .
- 15 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^5$  representa un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil  $C_1-C_3$ , haloalquil  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ .
- 20 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^5$  representa un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil  $C_1-C_3$ , haloalquil  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ .
- 25 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquil  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ .
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , haloalquil  $C_1-C_2$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ .
- 30 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro.
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro o alcoxi  $C_1-C_3$ .
- 35 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  y  $R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o fluoro.
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  representa un átomo fluoro.
- 40 En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^6$  está en posición para a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo fluoro.
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^7$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil  $C_1-C_3$ , alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalquil  $C_1-C_3$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ .
- 45 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^7$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil  $C_1-C_2$ , alcoxi  $C_1-C_2$ , haloalquil  $C_1-C_2$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_2$ .
- En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^7$  representa un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro.
- 50 En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales  $R^7$  representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>6</sup> representa un átomo fluoro y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

5 En una realización preferida la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en los cuales R<sup>6</sup> está en posición para a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo fluoro y en los cuales R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

Ha de entenderse que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación dentro de cualquier realización de la presente invención de los compuestos de fórmula (I), anteriormente.

Más particularmente todavía, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) que se desvelan en la sección de Ejemplos del presente texto, a continuación.

10 Muy especialmente preferidas son las combinaciones de dos o más de las realizaciones preferidas anteriormente mencionadas.

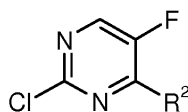
En particular, los objetos preferidos de la presente invención son los compuestos seleccionados de:

- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 15 - 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(terc-butilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 20 - 2-[(3-[(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil]sulfonil]etanol,
- 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 25 - 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Bencilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-[4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-[2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 30 - 5-Fluoro-4-[2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}pirimidin-2-amina,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

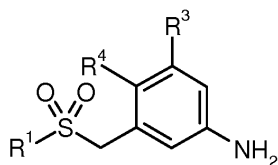
Las definiciones anteriormente mencionadas de radicales que se han detallado en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a los productos finales de fórmula (I) y, análogamente, a los materiales de partida o los intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

35 La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (3)



3

en la cual R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)



4

40 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define para el compuesto de fórmula general (I), proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención y los compuestos resultantes de fórmula



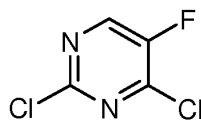
(I) se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

En una realización de la presente invención el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) por una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4) se lleva a cabo en un alcohol o en un disolvente inerte o en mezclas de tales disolventes, preferentemente en 1-butanol o en DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de los mismos, en presencia de un ácido, preferentemente en presencia de cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencensulfónico. Esta reacción se lleva a cabo a temperaturas que varían de 100 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente se lleva a cabo a temperaturas entre 130 °C - 160 °C en 1-butanol, más preferentemente a aproximadamente 140 °C en 1-butanol.

En otra realización de la presente invención la reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4) se realiza por una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizado por paladio (para una revisión de las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2a Ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

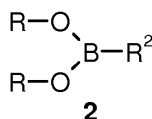
Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados basados en biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo activo mono-ligado Pd(0) (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 6686; b) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se realizan en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., Tet. Lett. 2009, 50, 3672). Lo más preferido es el uso descrito en el presente documento de aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones se realizan preferentemente en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno microondas o en un baño de aceite.

La presente invención adicionalmente se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (3) de acuerdo con la presente invención, en cuyo procedimiento 2-4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1),



1

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2)



2

en la cual R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención y R representa, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- o, alternativamente, ambos R juntos forman un grupo R-R, que es -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (3) de acuerdo con la presente invención y los compuestos resultantes de fórmula (3) de acuerdo con la presente invención se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (2) pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo). Adicionalmente, una amplia diversidad de compuestos de fórmula general (2) está disponible en el mercado.

La reacción de acoplamiento de 2-4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1) con compuestos de fórmula (2) se cataliza por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) o por catalizadores de Pd(II). Los ejemplos de catalizadores de Pd(0) son tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], ejemplos de catalizadores de Pd(II) diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]paladio (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

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

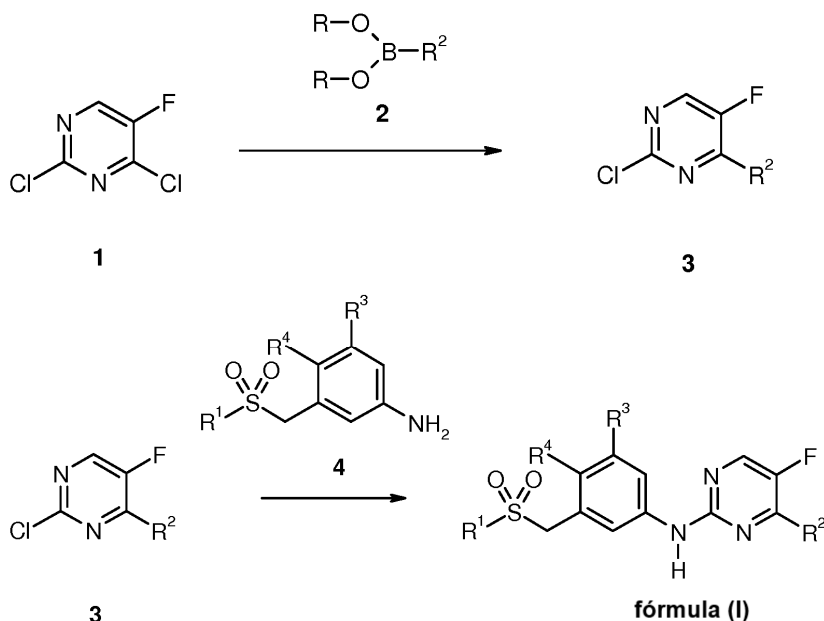
Preferentemente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato

potásico acuoso, bicarbonato sódico acuoso o fosfato potásico (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

La reacción se realiza a temperaturas que varían de temperatura ambiente (= 20 °C) al punto de ebullición del disolvente. Además, la reacción puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno microondas (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo).

La reacción se completa preferentemente después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

La preparación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención puede ilustrarse por el siguiente esquema 1 de síntesis.

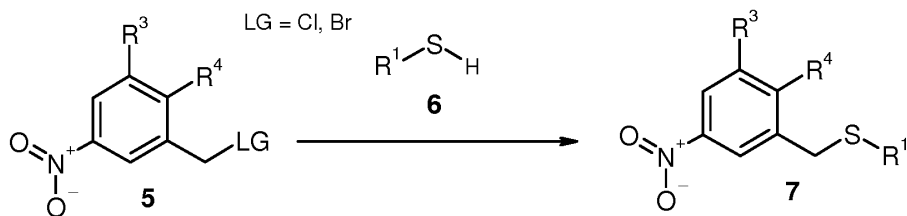


10

Esquema 1

2,4-Dicloro-5-fluoro-pirimidina (**1**) está disponible en el mercado.

Un número de compuestos de fórmula general (**4**) está disponible en el mercado. Además, los compuestos de fórmula (**4**) se conocen o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos. Por ejemplo, por reacción de bencilcloruros o -bromuros adecuados de fórmula (**5**) con tioles adecuados de fórmula (**6**) en condiciones básicas pueden prepararse los tioéteres correspondientes de fórmula (**7**) (esquema 2, véase por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).



Esquema 2

La oxidación de (**7**) da las sulfonas correspondientes de fórmula (**8**). La oxidación puede prepararse análogamente a procedimientos conocidos (esquema 3, véase por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).

20



Esquema 3

Finalmente, la reducción del grupo nitro da las anilinas deseadas de fórmula (4). La reducción puede prepararse análogamente a procedimientos conocidos (esquema 4, véase por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).



Esquema 4

5

Los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran un espectro de acción farmacológico y farmacocinético valiosos que no podía haberse predicho.

Son por lo tanto adecuadas para usar como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos en humanos y animales.

10 Dentro del ámbito de la presente invención, el término “tratamiento” incluye profilaxis.

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede explicarse por su acción como inhibidores de la CDK9. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan como inhibidores para la CDK9.

15 Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran una potencia particularmente alta (demostrada por un valor IC<sub>50</sub> bajo en el ensayo CDK9/CicT1) para inhibir la actividad CDK9.

En el contexto de la presente invención, el valor IC<sub>50</sub> con respecto a la CDK9 puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1<sup>a</sup>. (“ensayo de la quinasa CDK9/CicT1”) descrito en la sección Materiales y Procedimientos a continuación.

20 Sorprendentemente resultó que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben selectivamente la CDK9 en comparación con otras proteína quinasa dependientes de ciclina, preferentemente en comparación con CDK2. De esta manera, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan preferentemente como inhibidores selectivos para la CDK9.

25 Los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran una inhibición significativamente más fuerte de CDK9 que de CDK2.

En el contexto de la presente invención, el valor IC<sub>50</sub> con respecto a la CDK2 puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2. (“ensayo de la quinasa CDK2/CicE1”)

30 Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I) muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad CDK9 a altas concentraciones de ATP, que se demuestra por su bajo valor IC<sub>50</sub> en el ensayo de la quinasa con alto ATP CDK9/CicT1. De esta manera, estos compuestos tienen una probabilidad menor de competir por el bolsillo de unión a ATP de la quinasa CDK/CicT1 debido a la alta concentración intracelular de ATP (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). De acuerdo con esta propiedad los compuestos de la presente invención son particularmente capaces de inhibir la CDK9/CicT1 dentro de las células durante un periodo de tiempo más largo en comparación con los inhibidores de quinasa competitivos por ATP clásicos. Esto aumenta la eficiencia de células anti-tumorales a concentraciones en suero en retroceso mediadas por el aclarado

35

farmacocinético del inhibidor después de dosificar un paciente o un animal.

En el contexto de la presente invención, el valor  $IC_{50}$  con respecto al CDK9 a altas concentraciones de ATP puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b (“ensayo de la quinasa con alto ATP CDK9/CicT1”) como se describe en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) muestran una actividad anti-proliferativa mejorada en líneas de células tumorales tales como HeLa en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la actividad anti-proliferativa en líneas de células tumorales tales como HeLa se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 3. (“Ensayo de Proliferación”) como se describe en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una permeabilidad aparente a Caco-2 aumentada ( $P_{app}$  B-A) a través de las monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como una relación de eflujo disminuida (relación de eflujo =  $P_{app}$  B-A /  $P_{app}$  A-B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco-2 desde el compartimento basal al apical ( $P_{app}$  A-B) o la relación de eflujo (definida como la relación  $((P_{app} B-A) / (P_{app} A-B))$ ) se determinan preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 4. (“Ensayo de Permeación de Caco-2”) descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o la expresión de la CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean valiosos como agentes terapéuticos. En consecuencia, en otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos relacionados con o mediados por la actividad de CDK9 en un paciente en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente. En ciertas realizaciones, los trastornos con respecto a la actividad de CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas víricamente inducidas y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente trastornos hiperproliferativos, particularmente cáncer.

El término “tratar” o “tratamiento” como se especifica a lo largo de todo el presente documento se usa de forma convencional, por ejemplo, la gestión o el cuidado de un sujeto para el fin de combatir, aliviar, reducir, disminuir, mejorar la afección de una enfermedad o un trastorno, tal como un carcinoma.

El término “sujeto” o “paciente” incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno proliferativo celular o un trastorno asociado a la muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente o quien pueda de otra manera beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención, tal como un humano y animales distintos de humanos. Los humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o son propensos a padecer un trastorno proliferativo celular o un estado asociado, como se describe en el presente documento. La frase “animales distintos de humanos” incluye vertebrados, por ejemplo mamíferos, tales como primates distintos de humanos, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo ratones, y distintos de mamíferos, tales como gallinas, anfibios, reptiles, etc.

La frase “trastornos relacionados con o mediados por CDK9” deberá incluir enfermedades asociadas a o que implican actividad CDK9, por ejemplo la hiperactividad de la CDK9 y afecciones que acompañan a estas enfermedades. Los ejemplos de “trastornos relacionados con o mediados por CDK9” incluyen trastornos que resultan de una actividad CDK9 aumentada debido a mutaciones en los genes que regulan la actividad de CDK9 tales como LARP7, HEXIM1/2 o ARNp 7sk, o trastornos que resultan de la actividad CDK9 aumentada debido a la activación del complejo CDK9/ciclinaT/ARN polimerasa II por proteínas víricas tales como VIH-TAT o HTLV-TAX o trastornos que resultan de la actividad de CDK9 aumentada debido a la activación de rutas de señalización mitogénica.

La frase “hiperactividad de la CDK9” se refiere a la actividad enzimática aumentada de la CDK9 en comparación con células no enfermas normales o se refiere a la actividad de la CDK9 aumentada que da lugar a proliferación celular indeseada o a muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente o a mutaciones que dan lugar a la activación constitutiva de la CDK9.

La frase “trastorno hiperproliferativo” incluye trastornos que implican la proliferación indeseada o incontrolada de una célula e incluye trastornos que implican la muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir, controlar, etc. la proliferación y/o la división celular y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, incluyendo un mamífero, incluyendo un humano, una cantidad de un compuesto de

la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

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

10 Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ* y carcinoma mamario canino o felino.

15 Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero no se limitan a glioma del tronco encefálico e hipotalámico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer de próstata y cáncer testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer de endometrio, cervical, de ovario, de vagina y de vulva, así como sarcoma del útero.

20 Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado y de las glándulas salivares. Adenocarcinomas de la glándula anal, tumores de los mastocitos. Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y papilares renales hereditarios y esporádicos.

25 Los cánceres de ojos incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres del hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

30 Los cánceres de la piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de las células de Merkel y cáncer de piel distinto de melanoma, tumores de mastocitos.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labio y de la cavidad oral y cáncer de células escamosas. Melanoma oral. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma distinto de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneos, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

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

Las leucemias incluyen, pero no se limitan a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de células peludas.

40 Los trastornos proliferativos fibróticos, es decir la formación anormal de matrices extracelulares, que pueden tratarse con los compuestos y los procedimientos de la presente invención incluyen fibrosis pulmonar, aterosclerosis, restenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de las células mesangiales, incluyendo trastornos renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante y glomerulopatías.

45 Otras afecciones en humanos u otros mamíferos que pueden tratarse administrando un compuesto de la presente invención incluyen crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía de prematuridad y degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis y trastornos ampulosos asociados a la formación de ampollas subepidérmicas, incluyendo penfigoide ampuloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.

50 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también para prevenir y tratar enfermedades de las vías aéreas y del pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal así como enfermedades del conducto de la vejiga y el biliar.

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

En un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la presente invención se usan en un procedimiento para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, en particular enfermedades infecciosas víricamente inducidas. Las enfermedades infecciosas víricamente inducidas, incluyendo las enfermedades oportunistas, están provocadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, *flaviviridae* y/o adenovirus. En una realización adicional preferida de este procedimiento, los retrovirus se seleccionan de lentivirus u oncorretrovirus, en los que el lentivirus se selecciona del grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VISH, VAEC, VVM o VAIE, preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en la que el oncorretrovirus se selecciona del grupo de: VLTH-I, VLTH-II o VLB. En una realización adicional preferida del presente procedimiento, el hepadnavirus se selecciona de VHB, VHAT o

VHM, preferentemente VHB, el herpesvirus se selecciona del grupo que comprende: VHS I, VHS II, VEB, VVZ, CMVH o HHV 8, preferentemente CMVH y el *flaviviridae* se selecciona de VHC, Nilo occidental o Fiebre amarilla.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como hipertrofia cardíaca, enfermedad del corazón congénita adulta, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina de pecho, edema angioneurótico, estenosis de la válvula aórtica, arritmia, displasia arritmiogénica del ventrículo derecho, arterioesclerosis, malformaciones arteriovenosas, fibrilación atrial, síndrome de Behcet, bradicardia, tamponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedad cardiovascular, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, Anomalía de Ebstein, complejo Eisenmenger, embolia por colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, enfermedades cardíacas, fallo cardíaco congestivo, enfermedades de las válvulas del corazón, ataque al corazón, hematoma epidural, hematoma, subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia ventricular derecha, hipertrofia ventricular izquierda, síndrome cardíaco hipoplásico izquierdo, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, síndrome de Kippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome largo de QT prolapso de la válvula mitral, enfermedad de moyamoya, síndrome de nodo linfático mucocutáneo, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, miocarditis, pericarditis, enfermedades vasculares periféricas, flebitis, poliarteritis nodosa, arteria pulmonar, enfermedad de Raynaud, restenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de la vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, tetralogía de Fallot, tromboangitis obliterante, trombosis, tromboembolia, atresia tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras de las piernas, trombosis de venas profundas, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Las preferidas son hipertrofia cardíaca, enfermedad cardíaca congénita adulta, aneurisma, angina, angina de pecho, arritmias, prevención de enfermedad cardiovascular, cardiomiopatías, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, restenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis.

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

Una materia objeto preferida de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no microcíticas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humana independientes de hormonas, carcinomas cervicales, incluyendo carcinomas cervicales humanos multi-resistentes a fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovarios.

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

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

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse como el principio farmacéutico solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables.

Esta combinación farmacéutica incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación separadas. Donde se usan las formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en momentos separadamente escalonados (por ejemplo, secuencialmente).

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación fija o separada con otros agentes anti-tumorales tales como agentes alquilantes, anti-metabolitos, agentes antitumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de camptotecina, inhibidores de

quinasa, fármacos marcados, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos anti-angiogénicos y otros fármacos antitumorales. Con respecto a esto, lo siguiente es una lista no limitante de ejemplos de agentes secundarios que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención:

- 5 • Los agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, *N*-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafofamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero no se limitan a cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxiplatino y satraplatino;
- 10 • Los anti-metabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluoridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etilnicitidina, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, melfalano, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed sódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- 15 • Los agentes de terapia hormonal incluyen, pero no se limitan a, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxilasa, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex y anti-progesteronas y combinaciones de los mismos;
- 20 • Las sustancias antitumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, aquellas seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- 25 • Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, pero no se limitan a, aclarubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido y combinaciones de los mismos;
- 30 • Los productos inmunológicos incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1 y otros agentes potenciadores inmunes tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna del melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermina, teclucina, timalasina, tositumomab, Vimlizina, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab y Provenge; vacuna del melanoma Meriel
- 35 • Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivientes o las respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células tisulares para dirigir las a tener actividad anti-tumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, creстина, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 40 • Los compuestos anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a, acitretina, afillbercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, alaninato de brivanib, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidominda, ucraína y vitaxina;
- 45 • Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticlumumab, ipilimumab, lumilizumab, catumaxomab, atacicept, oregovomab y alemtuzumab;
- Inhibidores de VEGF tales como, por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentina, axitinib, afillbercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab; Paladia
- Inhibidores de EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panmitumomab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- Inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- Inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimo, sirolimo/Rapamicina y everolimo;
- 50 • Inhibidores de c-Met;
- Inhibidores de PI3K y AKT;
- Inhibidores de CDK tales como roscovitina y flavopiridol;

- Inhibidores de los puntos de control de ensamblaje de eje y agentes anti-mitóticos diana tales como inhibidores de PLK, inhibidores Aurora (por ejemplo, Hesperadina), inhibidores del punto de control de la quinasa e inhibidores de KSP;
- Inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- 5 • Inhibidores de HSP90 y HSP70;
- Inhibidores del proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- Inhibidores de la serina/treonina quinasa incluyendo inhibidores de MEK (tales como por ejemplo RDEA 119) e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
- Inhibidores de la farnesil transferasa tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 10 • Inhibidores de la tirosina quinasa incluyendo, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit; Paladia, masitinib
- Agonistas del receptor de vitamina D
- 15 • Inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclax, oblimersen sódico y gossypol;
- Agrupación de antagonistas del receptor 20 de diferenciación tales como, por ejemplo, rituximab;
- Inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- Agonistas del receptor 1 del ligando inductor de apoptosis de necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 20 • Antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliproda, clorhidrato de palonosetrona, granisetrona, Zindol y AB-1001;
- Inhibidores de integrinas incluyendo inhibidores de la alfa5-beta integrina tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab y endostatina;
- 25 • Antagonistas del receptor de andrógenos incluyendo, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, ProstAid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona y nilutamida;
- Inhibidores de la aromatasa tales como por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- Inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz;
- 30 • Otros agentes anti-cancerígenos incluyendo, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, bexaroteno de atrasentano, bortezomib, bosentano, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido inbandrónico, miltefosina, mitoxantrona, asparaginasa I, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.

35 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse también en el tratamiento del cáncer junto con la terapia de radiación y/o la intervención quirúrgica.

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

- (1) producir una eficiencia mejor reduciendo el crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración del agente solo,
- 40 (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que se tolere bien en el paciente con menores complicaciones farmacológicas deletéreas que las observadas con quimioterapias de agente único y ciertas otras terapias combinadas,
- 45 (4) proporcionar un tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia mayor entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un tiempo más largo para el avance del tumor y/o



(8) producir resultados de eficiencia y capacidad de tolerancia al menos tan buenos como aquellos de los agentes usados solos, en comparación con ejemplos conocidos donde otras combinaciones de agentes para el cáncer producen efectos antagonistas.

5 Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse, como tales o en composiciones, en la investigación y la diagnosis, o como patrones de referencia analítica y similares, que se conocen bien en la técnica.

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

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

15 Las adecuadas para la administración oral son las formas de administración que funcionan como se describe en la técnica anterior y transportan los compuestos de acuerdo con la presente invención rápidamente y/o en forma modificada, que comprenden los compuestos de acuerdo con la presente invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, comprimidos (recubiertos o sin recubrir, por ejemplo comprimidos proporcionados con recubrimientos entéricos o recubrimientos cuya disolución es retardada o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la presente invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, bolitas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbaramente) o con la inclusión de absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitonealmente). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

25 Los ejemplos adecuados para las otras vías de administración son las formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas/soluciones/pulverizadores nasales; comprimidos a administrarse lingual, sublingual o bucalmente, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos o los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como emplastos, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o endoprótesis.

30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede tener lugar de forma conocida por sí misma mezclando con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y agentes enmascarantes del sabor y/o del olor.

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

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

45 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención de fórmula general (I) y/o la composición farmacéutica de la presente invención se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos por aquellos expertos en la materia.

50 Los niveles de dosificación reales y el transcurso del tiempo de administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de tal manera que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular sin ser tóxicos para el paciente.

#### **Materiales y Procedimientos:**

55 Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso salvo que se indique de otra manera; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, las relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido están en cada caso basadas en volumen.

Los ejemplos se ensayaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayan más de una vez, los datos se informan bien como valores de media o como valores de mediana, en los que

- el valor de media, también denominado el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos divididos por el número de veces ensayadas y
- 5 • el valor de la mediana representa el número de en medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en los datos es impar, la mediana es el valor de en medio. Si el número de valores en los datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores de en medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios o valores de mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de 10 ensayar uno o más lotes sintéticos.

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

#### 1a. Ensayo de la quinasa CDK9/CicT1:

Se cuantificó la actividad inhibidora de CDK9/CicT1 de los compuestos de la presente invención empleando el 15 ensayo de CDK9/CicT1 TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

Se obtuvieron CDK9 y CicT1 humanas marcadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad Ni-NTA, de Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó un péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma amida) que puede obtenerse por ejemplo de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 20 100 veces en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de poco volumen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CicT1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM Tris/HCl pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditriotritol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de 25 ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después la reacción de la quinasa se empezó por la adición de 3 µl de una solución de adenosín tri-fosfato (ATP, 16,7 µl => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se 30 eligió apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se paró por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB-(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmigen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía por resonancia desde el Eu-quelato a la estreptavidina-XL. A partir de entonces, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La 40 relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon separadamente 45 antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores IC<sub>50</sub> se calcularon por un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

#### 1b. Ensayo de la quinasa con alto ATP CDK9/CicT1:

Se cuantificó la actividad inhibitoria de CDK9/CicT1 de los compuestos de la presente invención a alta concentración de ATP después de la preincubación de la enzima y los compuestos de ensayo empleando el ensayo TR-FRET 50 CDK9/CicT1 como se describe en los siguientes párrafos.

Se obtuvieron CDK9 y CicT1 humanas marcadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad Ni-NTA, de Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó un péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma amida) que puede obtenerse por ejemplo de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de poco volumen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Alemania), se 55 añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CicT1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM Tris/HCl pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM,

ditriotreitol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después la reacción de la quinasa se empezó por la adición de 3 µl de una solución de adenosín tri-fosfato (ATP, 3,3 µl => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CicT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se paró por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB-(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmigen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía por resonancia desde el Eu-quelato a la estreptavidina-XL. A partir de entonces, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores IC<sub>50</sub> se calcularon por un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

## 2. Ensayo de la quinasa CDK2/CicE:

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

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y CicE humana, expresadas en células de insectos (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad de Glutación-Sefarosa, se obtuvieron de ProQuinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó un péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma amida) que puede obtenerse por ejemplo de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución del compuesto de ensayo en DMSO concentrada 100 veces en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de poco volumen (Greiner BioOne, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CicE en tampón de ensayo acuoso [50 mM Tris/HCl pH 8,0, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ditriotreitol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después la reacción de la quinasa se empezó por la adición de 3 µl de una solución de adenosín tri-fosfato (ATP, 16,7 µl => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK2/CicE se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se paró por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB-(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmigen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, n.º de producto AD0077]) en solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (p/v) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía por resonancia desde el Eu-quelato a la estreptavidina-XL. A partir de entonces, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, el resto de componentes de ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Normalmente los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, las series de dilución se prepararon separadamente antes del ensayo en el nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriadas 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y los valores IC<sub>50</sub> se calcularon por un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

### 3. Ensayo de proliferación:

Se colocaron en placa células de tumores cultivadas (HeLa, células de tumor cervical humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma humano de pulmón de células no microcíticas, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC n.º 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano multi-resistente a fármacos, EPO-GmbH Berlín; células de carcinoma colorrectal humano, Caco-2, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) a una densidad de 5.000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa), 2.500 células/pocillo (A2780), 1.500 células/pocillo (Caco-2) o 1.000 células/pocillo (B16F10) en una placa de multititulación de 96 pocillos en 200 µl de su medio de crecimiento respectivo suplementado con suero de ternera fetal al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa de punto cero) se tiñó con cristal violeta (véase a continuación) mientras el medio de otras placas se reemplazó por medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,001-10 µM; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue el 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado de las células fijadas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de cristal violeta al 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El tinte se disolvió añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio de un número celular, en porcentaje, se calculó por normalización de los valores medidos a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células sin tratar (0 µM) (= 100 %). Los valores IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

### 4. Ensayo de permeación de Caco-2

Se sembraron células Caco-2 (obtenidas de DSMZ Braunschweig, Alemania) a una densidad de  $4,5 \times 10^4$  células por pocillo en placas de 24 pocillos insertados, tamaño de poro 0,4 µm y se dejaron crecer durante 15 días en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 %, GlutaMAX al 1 % (100x, GIBCO), penicilina 100 U/ml, estreptomina 10 µg/ml (GIBCO) y aminoácidos no esenciales al 1 % (100 x). Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % humidificada. El medio se cambió cada 2-3 días. Antes de llevar a cabo el ensayo de permeación, el medio de cultivo se reemplazó por un tampón de transporte FCS-libre de hepes-carbonato (pH 7,2). Para el ensayo de la integridad de monocapas se midió la resistencia eléctrica transepitelial (RETE). Los compuestos de ensayo se predisolviaron en DMSO y se añadieron bien al compartimento apical o bien al basolateral en una concentración final de 2 µM en tampón de transporte. Antes y después de 2 h de incubación a 37 °C se tomaron muestras de ambos compartimentos. El análisis del contenido de compuesto se realizó después de la precipitación con metanol por análisis LC/EM/EM. La permeabilidad (Papp) se calculó en las direcciones apical a basolateral (A→B) y basolateral a apical (B→A). La permeabilidad aparente se calculó usando la siguiente ecuación:

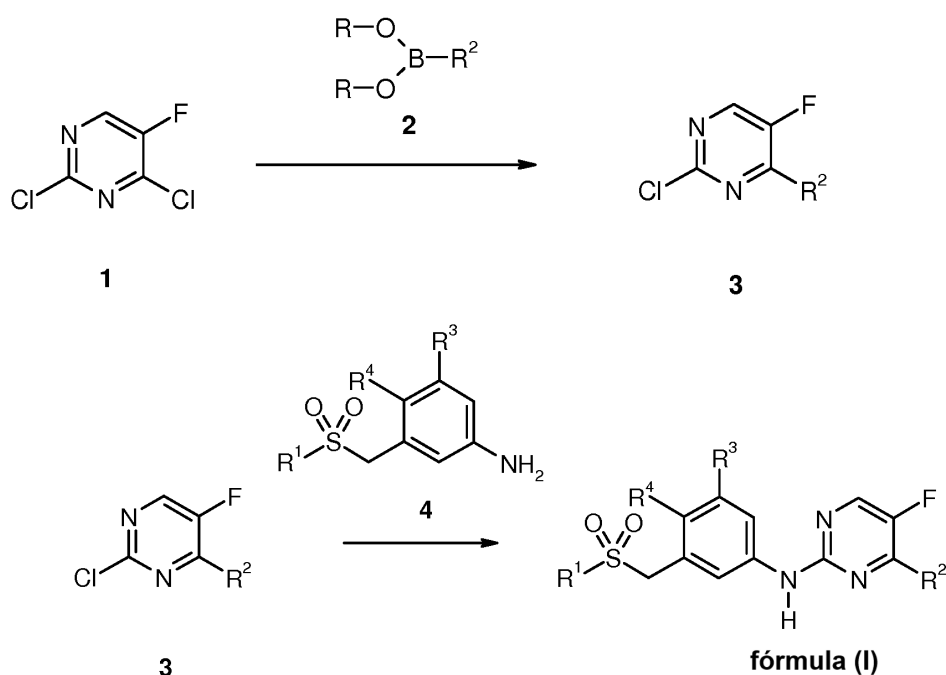
$$P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$$

Donde  $V_r$  es el volumen de medio en la cámara receptora,  $P_o$  es el área de pico medida o la altura del fármaco de ensayo en la cámara donante a  $t = 0$ ,  $S$  el área superficial de la monocapa,  $P_2$  es el área de pico medida del fármaco de ensayo en la cámara aceptora después de 2 h de incubación y  $t$  es el tiempo de incubación. La relación de flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la  $P_{app}$  B-A por la  $P_{app}$  A-B. Además se calculó la recuperación del compuesto. Se usaron los siguientes compuestos de referencia para la clasificación de la clase de permeabilidad: Antipirina, Pirazosina, Verapamilo, Fluvastatina, Ranitidina, Atenolol, Sulfasalazina.

### 45 Ejemplos preparativos

#### Síntesis de compuestos

Las síntesis de las 5-fluoro-pirimidinas disustituidas de acuerdo con la presente invención se llevan a cabo preferentemente de acuerdo con la secuencia sintética general, mostrada en el esquema 1.



En la primera etapa 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**1**) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico  $R^2$ -B(OR)<sub>2</sub> de fórmula (**2**) para dar un compuesto de fórmula (**3**). El derivado de ácido borónico de fórmula (**2**) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo (R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), preferentemente un éster derivado de pinacol en el cual el intermedio ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

La reacción de acoplamiento se cataliza por catalizadores de paladio, por ejemplo catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], tris(dibencilidenacetona)di-paladio(0) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] o por catalizadores de Pd(II) diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio.

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

(revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en los mismos).

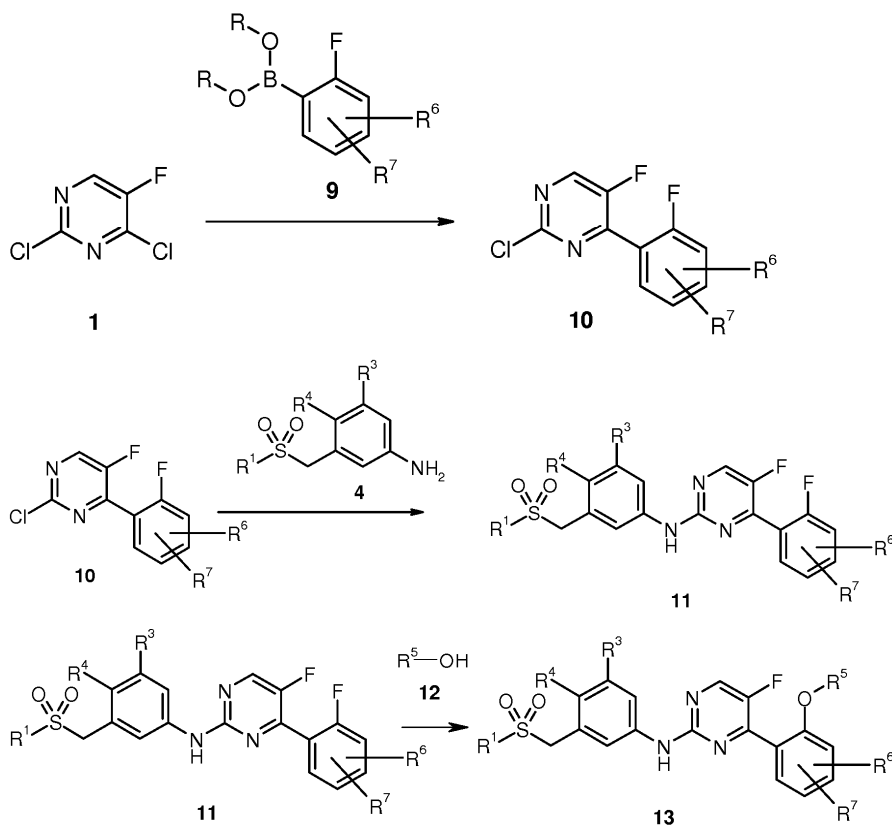
En la segunda etapa un compuesto de fórmula (**3**) se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (**4**) para dar un compuesto de fórmula (**I**).

Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en un alcohol como 1-butanol o en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de tales disolventes en presencia de un ácido como cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencensulfónico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas, por ejemplo 140 °C.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (**I**) es accesible por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio de un compuesto de fórmula (**3**) y una anilina de fórmula (**4**) (véase los esquemas 2, 3 y 4 y para una revisión de las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2a Ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados basados en biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo activo mono-ligado Pd(0) (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 6686; b) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se realizan en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., Tet. Lett. 2009, 50, 3672). Lo más preferido es el uso descrito en el presente documento de aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones se realizan preferentemente en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno microondas o en un baño de aceite.

La síntesis de las 5-fluoro-pirimidinas disustituidas de fórmula (**13**) de acuerdo con la presente invención también puede llevarse a cabo de acuerdo con la secuencia sintética general, mostrada en el esquema 2.



Esquema 2

En la primera etapa 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**1**) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (**9**) para dar un compuesto de fórmula (**10**). El derivado de ácido borónico de fórmula (**9**) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo (R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), preferentemente un éster derivado de pinacol en el cual el intermedio ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-). La reacción de acoplamiento se cataliza por catalizadores de paladio, por ejemplo catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], tris(dibencilidenoacetona)di-paladio(0) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] o por catalizadores de Pd(II) diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y la presencia de una base como carbonato potásico, bicarbonato sódico o fosfato potásico.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (**10**) se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (**4**) para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado de fórmula (**11**). Los compuestos de fórmula (**11**) pueden prepararse por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio (para una revisión de las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2a Ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados basados en biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo activo mono-ligado Pd(0) (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem.Soc. 2008, 130, 6686; b) S.L. Buchwald y col., J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se realizan en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase por ejemplo: a) S.L. Buchwald y col., Tet. Lett. 2009, 50, 3672). Lo más preferido es el uso descrito en el presente documento de aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones se realizan preferentemente en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno microondas o en un baño de aceite.

En la tercera etapa, el sustituyente orto-fluoro en la posición 4 del compuesto de fórmula (**11**) se reemplaza por un grupo alcoxi adecuado -OR<sup>5</sup>. La reacción se lleva a cabo preferentemente añadiendo al menos dos equivalentes de hidruro sódico a una solución de compuesto (**11**) y el alcohol respectivo (**12**) en DMF a temperatura ambiente para dar las sulfonas deseadas de fórmula (**13**).

#### Preparación de compuestos:

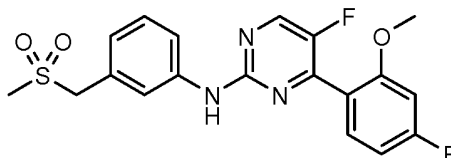
#### Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que siguen son:

CDCI<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); eq (equivalente); ES

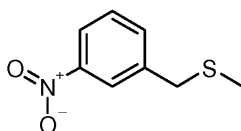
(electropulverización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido metacloroperóxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); p (penteto); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloro paladio(II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); q (cuarteto); TA (temperatura ambiente); s (singlete); sat. aq. (saturado acuoso); SiO<sub>2</sub> (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (tripleto).

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

**Ejemplo 1: 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3[(metilsulfonyl)metil]fenil} pirimidin-2-amina**



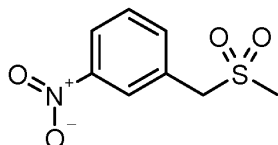
**Preparación del intermedio 1.1: 1-[(Metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno**



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

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

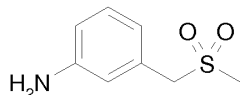
**Preparación de intermedio 1.2: 1-[(Metilsulfonyl)metil]-3-nitrobenceno**



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

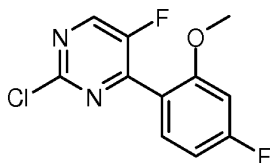
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 8,28 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

**Preparación de intermedio 1.3: 3-[(Metilsulfonyl)metil]anilina**



Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aproximadamente al 15 %) en ácido clorhídrico aproximadamente al 10 % (162 ml, Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de 1-[(Metilsulfonyl)metil]-3-nitrobenceno (5,1 g; 23,8 mmol) en THF (250 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 16 horas. Añadiendo una solución de hidróxido sódico 1 N el valor de pH de la mezcla de reacción se elevó a 10 antes de que se extrajera el lote con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto deseado (4,5 g) que se usó sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 6,97 (m, 1H), 6,51 (m, 3H), 5,13 (a, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,83 (s, 3H).

**Preparación de intermedio 1.4: 2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina**

Un lote con 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (200 mg; 1,20 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (224 mg; 1,31 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0) (138 mg; 0,12 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3,6 ml) y una solución 2 M de carbonato potásico (1,8 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 16 h a 90 °C. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (106 mg; 0,41 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,47 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,85 (s, 3H).

**Preparación del producto final:**

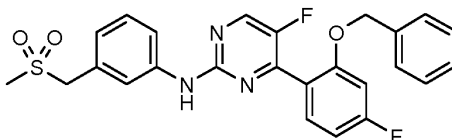
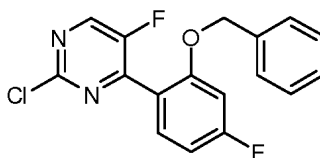
Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (41 µl; 0,16 mmol) a una solución agitada de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (42 mg; 0,16 mmol) y 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (30 mg; 0,16 mmol) en 1-butanol (0,8 ml). El lote se agitó a 100 °C durante 27 horas antes de que la temperatura se elevara a 140 °C. El lote se agitó a esta temperatura durante 22 horas adicionales. Después de enfriar el lote se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (15 mg; 0,04 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 50 % de B, 1-8 min 50-90 % de B
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención:</i>	6,2 - 6,6 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 9,83 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (s, 3H).

**Procedimiento alternativo para la preparación del producto final:**

Un lote con 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (108 mg; 0,58 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (150 mg; 0,58 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (96 mg; 0,11 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (88 mg; 0,15 mmol) y carbonato de cesio (800 mg; 2,46 mmol) en dioxano (1,0 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 150 minutos a 100 °C. Después de enfriar, el lote se filtró y el filtro se enjuagó con DCM y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (49 mg; 0,12 mmol).

**Ejemplo 2: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil} pirimidin-2-amina****Preparación del intermedio 2.1: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina**



El intermedio 2.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del intermedio 1.4 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (Aldrich Chemical Company Inc.) y ácido [2-(benciloxi)-4-fluorofenil]borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,44 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 6,83 (m 1H), 6,79 (m, 1H), 5,11 (s, 2H).

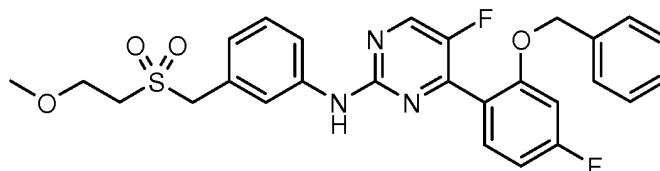
#### Preparación del producto final:

Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,11 ml; 0,45 mmol) a una solución agitada de 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina (150 mg; 0,45 mmol) y 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (84 mg; 0,45 mmol) en 1-butanol (1,0 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 20 horas. Se añadió 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina adicional (84 mg; 0,45 mmol) y el lote se agitó a esta temperatura durante 60 horas adicionales. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (64 mg; 0,13 mmol).

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

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,20 (a, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,74 (s, 3H).

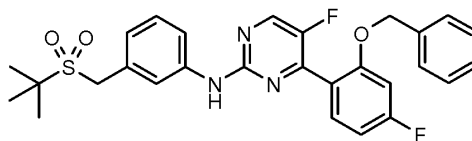
#### Ejemplo 3: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-(3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil) fenil)pirimidin-2-amina



Se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,11 ml; 0,45 mmol) a una solución agitada de 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina (150 mg; 0,45 mmol) y 3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil]anilina (155 mg; 0,68 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.) en 1-butanol (1,0 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 60 horas. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (19 mg; 0,04 mmol).

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

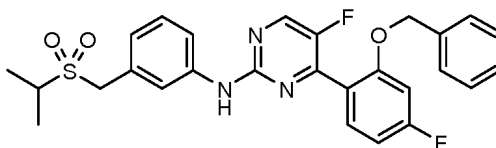
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,18 (a, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,79 (tr, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,08 (tr, 2H).

**Ejemplo 4: 2-(Benciloxi)-4-fluorofenil-N-{3-[(terc-butilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina**

5 El ejemplo 4 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 3 usando 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina y 3-[(terc-butilsulfonil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.). El lote se purificó por cromatografía en columna.

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

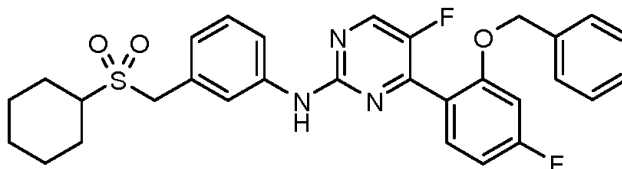
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,28 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,18 (a, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 1,43 (s, 9H).

**Ejemplo 5: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil} pirimidin-2-amina**

10 El ejemplo 5 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 3 usando 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina y 3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.). El lote se purificó por cromatografía en columna.

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

15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,34 (m, 6H), 7,22 (a, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

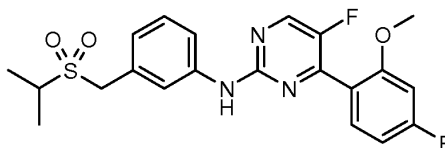
**Ejemplo 6: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina**

El ejemplo 6 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 3 usando 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina y 3-[(ciclohexilsulfonil)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.). El lote se purificó por cromatografía en columna.

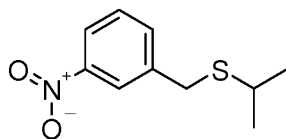
<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10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

- 5 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,21 (a, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

**Ejemplo 7: 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil} pirimidin-2-amina**

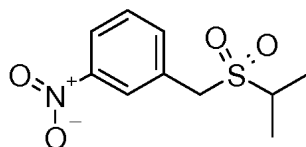


**Preparación de Intermedio 7.1: 1-Nitro-3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]benceno**



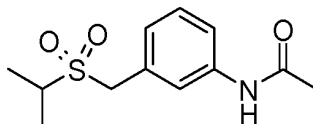
- 10 Una solución de metóxido sódico (15,5 ml, 25 % en peso en metanol) se diluyó con metanol (85 ml) y se trató con 2-propanotiol (6,3 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos, se enfrió a -15 °C, se trató con 3-nitrobencilcloruro (10 g) en 3 porciones, se mantuvo durante 2 horas a -15 °C, después la temperatura se aumentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con éter de dietilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El compuesto del título (12,3 g) se obtuvo de esta manera y se usó sin purificación adicional.

**Preparación de Intermedio 7.2: 1-Nitro-3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]benceno**



- 20 Una solución de 1-nitro-3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]benceno (4,0 g) en DCM (160 ml) se trató a 0 °C con porciones de ácido m-cloroperbenzoico (9,3 g, 77 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos adicionales y después 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de que se añadiera la solución de sulfito de hidrógeno y de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 12 %-100 %) para dar el compuesto del título (4,5 g).

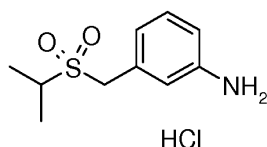
- 25 **Preparación del Intermedio 7.3: N-{3-[(Propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}acetamida**



Una suspensión de 1-nitro-3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]benceno bruto (5,0 g) en ácido acético (58 ml) se trató con polvo de hierro (4,7 g), se calentó durante 22 horas a 110 °C de temperatura del baño y se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadieron agua (250 ml) y DCM (250 ml), se agitó, se filtró, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Una muestra analítica (200 mg) del compuesto bruto del título (5,6 g) se recrystalizó a partir de éter de dietilo / etanol (121 mg). Bibl.: [Grohmann y Hathaway, Molbank **2006**, M502].

5  $^1\text{H-RMN}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,05 (spt, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

**Preparación del Intermedio 7.4: cloruro de 3-[(Propan-2-ilsulfonil)metil]anilinio**



10 Una solución de N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}acetamida (5,4 g) en etanol (29,6 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (35,5 ml) y se dejó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se condensó a sequedad. El compuesto del título (3,5 g) se obtuvo por cristalización a partir de etanol / acetato de etilo.

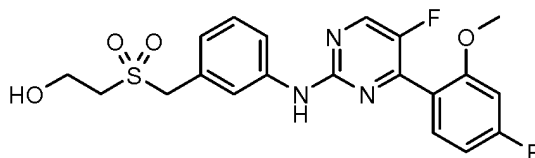
$^1\text{H-RMN}$  (400MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 9,95 (s a, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,22 (spt, 1H), 1,29 (d, 6H).

15 **Preparación del producto final:**

Un lote con 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (150 mg; 0,58 mmol) y cloruro de 3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]anilinio (146 mg; 0,58 mmol) en 1-butanol (2,9 ml) se agitó a 120 °C durante 48 horas. La temperatura se elevó a 140 °C y el lote se agitó durante 24 horas adicionales. Después de enfriar el lote se concentró al vacío. Se añadieron una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 7 % - 60 %) para dar el producto deseado (214 mg; 0,49 mmol).

20  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,30 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (a, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,04 (m, 1H), 1,34 (d, 6H).

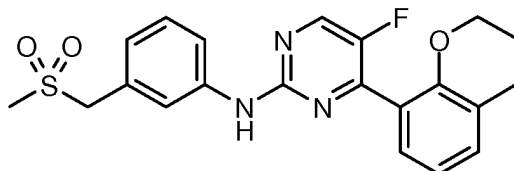
**Ejemplo 8: 2-[(3-[(5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil]sulfonil] etanol**



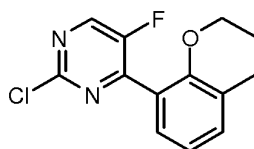
25 El Ejemplo 8 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 2-[(3-aminobencil]sulfonil]etanol. El lote se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 7 % - 100 %).

30  $^1\text{H RMN}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,30 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,49 (a, 1H).

**Ejemplo 9: 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**



**Preparación del intermedio 9.1: 2-Cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina**



35 Un lote con 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (565 mg; 3,28 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.), ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilborónico (643 mg; 3,61 mmol; Parkway Scientific LLC) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (230 mg; 0,33 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5,4 ml) y una solución 2 m de carbonato potásico (4,9 ml) se desgasificó usando

argón. El lote se agitó en argón durante 16 horas a 90 °C. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 2 % - 20 %) para dar el producto deseado (701 mg; 2,57 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,20 (tr, 2H), 2,86 (tr, 2H), 2,04 (m, 2H).

#### **Preparación del producto final:**

Un lote con 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (40,0 mg; 0,212 mmol), 2-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina (72,8 mg; 0,275 mmol), aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (13,1 mg, 0,016 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (7,6 mg; 0,016 mmol) y fosfato potásico (224,6 mg; 1,058 mmol) en tolueno (2,7 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (0,36 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno microondas.

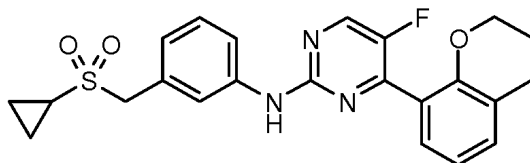
Después de enfriar, el análisis por UPLC-EM de la mezcla de reacción indicó el producto deseado.

La reacción se repitió con un segundo lote usando 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (120,0 mg; 0,635 mmol), 2-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina (218,4 mg; 0,825 mmol), aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (39,3 mg, 0,048 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (22,7 mg; 0,048 mmol) y fosfato potásico (673,7 mg; 3,174 mmol) en tolueno (8,1 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (1,0 ml).

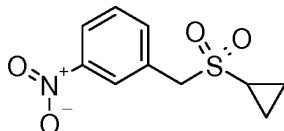
Ambos lotes se combinaron, se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 12 % - 100 %) para dar el producto deseado (191,0 mg; 0,46 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ = 9,78 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,73 (a, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,93 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (tr, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,80 (tr, 2H), 1,91 (m, 2H).

#### **Ejemplo 10: 3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil]-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina**



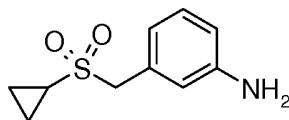
#### **Preparación del Intermedio 10.1: 1-[(Ciclopropilsulfonil)metil]-3-nitrobenceno**



Se añadió ciclopropansulfonato sódico (1,04 g; 8,1 mmol) se añadió a una solución de 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (1,17 g; 5,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto deseado (1,26 g; 5,2 mmol) que se usó sin purificaciones adicionales.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,28 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,20 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

#### **Preparación del intermedio 10.2: 3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]anilina**



El intermedio 10.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del intermedio 1.3 usando 1-[(ciclopropilsulfonil)metil]-3-nitrobenceno y una solución de cloruro de titanio (III) (aproximadamente al 15 %) en ácido clorhídrico aproximadamente al 10 % (Merck Schuchardt OHG). El lote se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 95:5).

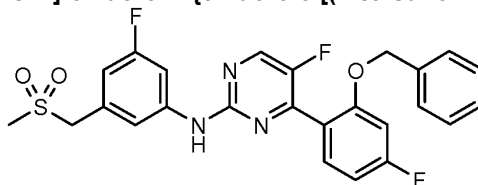
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 7,15 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,65 (a, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,93 (m, 2H),

**Preparación del producto final:**

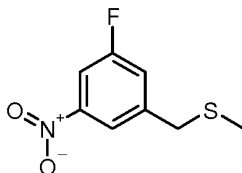
5 El ejemplo 10 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 9 usando 2-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina, 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y fosfato potásico. El lote se purificó por HPLC preparativa.

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

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,28 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,22 (tr, 2H), 2,88 (tr, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

**Ejemplo 11: 2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil]pirimidin-2-amina**

10

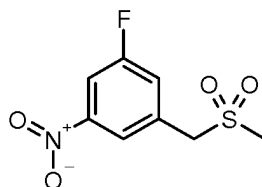
**Preparación del intermedio 11.1: 1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzono**

15

Se añadió metanotiolato sódico (1,22 g; 17,4 mmol) en tres porciones a una solución agitada de 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenzono (3,00 g; 15,8 mmol, HE Chemical) en etanol (33 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió metanotiolato sódico adicional (0,33 g; 4,7 mmol) y el lote se agitó durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. El lote se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (3,4 g) que se usó sin purificación adicional.

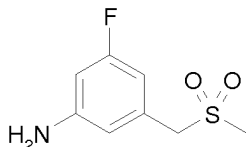
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,00 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

20

**Preparación del intermedio 11.2: 1-Fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]-5-nitrobenzono**

25

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

**Preparación del intermedio 11.3: 3-Fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina**

Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) en ácido clorhídrico aproximadamente al 10 % (29 ml, Merck Schuchardt OHG) a una solución agitada de 1-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenceno bruto (1,00 g) en THF (45 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó después durante 16 horas. El lote se enfrió con un baño de hielo mientras se añadía una solución de hidróxido sódico 1 N para elevar el valor de pH de la mezcla de reacción a 8-9. Se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de que el lote se extrajera con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo) para dar el producto deseado (262 mg; 1,29 mmol).

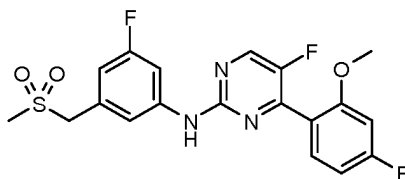
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 6,48 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (a, 2H), 2,79 (s, 3H).

**Preparación del producto final:**

El ejemplo 11 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina y 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina. El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 $\mu\text{m}$ 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = $\text{H}_2\text{O}$ + $\text{HCOOH}$ al 0,1 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 50 % de B, 1-8 min 50-90 % de B, 8-8,1 min 90-100 % de B, 8,1-10 min 100 % de B
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención</i>	5,0 - 5,3 min

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,32 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 7H), 6,80 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

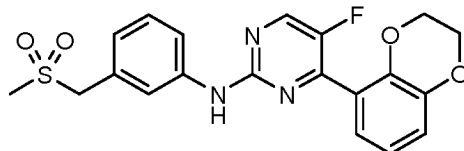
**Ejemplo 12: Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil] fenil}pirimidin-2-amina**

El ejemplo 12 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina. El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 $\mu\text{m}$ 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = $\text{H}_2\text{O}$ + $\text{NH}_3$ al 0,2 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 50 % de B, 1-8 min 50-90 % de B, 8-8,1 min 90-100 % de B, 8,1-10 min 100 % de B
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	Intervalo de barrido DAD 210-400 nm EM ESI+, ESI-, intervalo de barrido 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención</i>	5,5 - 6,2 min

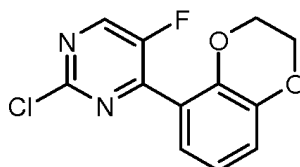
$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,33 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

**Ejemplo 13: 2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina**



5

**Preparación del intermedio 13.1: 2-Cloro-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-pirimidine**



El intermedio 13.1 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del intermedio 9.1 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (Aldrich Chemical Company Inc.) y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilborónico (Combi-Blocs Inc.).

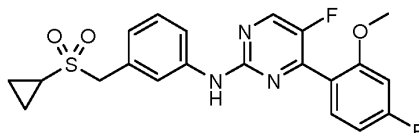
$^1\text{H}$ -RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300K):  $\delta$  [ppm] = 8,94 (d, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 4H).

**Preparación del producto final:**

El ejemplo 13 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 9 usando 2-cloro-4-(3,4-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoropirimidina, 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (intermedio 1.3), aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico. El lote se purificó por HPLC preparativa.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300K)  $\delta$  [ppm] = 9,86 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,32-4,25 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).

**Ejemplo 14: N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**



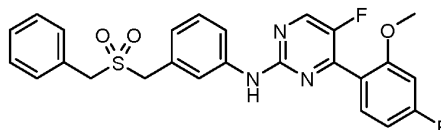
20

**Preparación del producto final:**

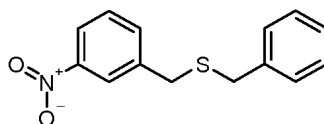
El ejemplo 14 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 9 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidina, (intermedio 1.4) 3-[(ciclopropilsulfonyl)metil]anilina (intermedio 10.2), aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico. El lote se purificó por HPLC preparativa.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 300K)  $\delta$  [ppm] = 9,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,56-2,52 (m, 1H), 1,02-0,76 (m, 4H).

**Ejemplo 15: N-{3-[(Bencilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidin-2-amina**



**Preparación del intermedio 15.1: 1-[(Bencilsulfanil)metil]-3-nitrobenzene**



30

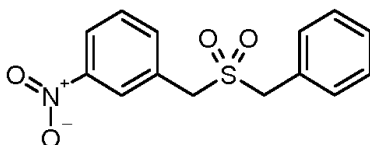
Se añadió azufre (2,23 g; 67,6 mmol) porción a porción en una solución agitada de bromuro de bencilmagnesio en THF (12 %; 100,0 ml; 61,4 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora y después se enfrió a 0 °C.



5 Se añadió cuidadosamente tetrahidruroaluminato de litio (1,28 g; 33,78 mmol) en agitación. El lote se agitó durante 30 minutos a 50 °C y se enfrió a 0 °C de nuevo. Se añadió agua (4 ml) cuidadosamente en agitación. Finalmente, se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (5 %; 250 ml) y el lote se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter de dietilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro de amonio saturada acuosa (2x). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró antes de que se añadiera lentamente a un baño agitado de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (5,27 g; 30,7 mmol) y carbonato potásico (6,36 g; 46,1 mmol) en DMF (100 ml). El lote se agitó a 85 °C durante toda la noche. Después de enfriar, el lote se filtró sobre celite y se concentró al vacío.

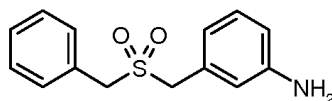
10 El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (2x). La fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 8:2) para dar el producto deseado (5,65 g; 20,7 mmol). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 8,14-8,06 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 5H), 3,83 (s, 2H), 3,69 (s, 2H).

#### **Preparación del intermedio 15.2: 1-[(Bencilsulfonyl)metil]3-nitrobenceno**



15 El intermedio 16.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 1.2 usando 1-[(bencilsulfonyl)metil]3-nitrobenceno. El lote se purificó por cromatografía (diclorometano / etanol). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 8,25-8,18 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,35 (s, 5H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (s, 2H).

#### **Preparación del intermedio 15.3: 3-[(Bencilsulfonyl)metil]anilina**



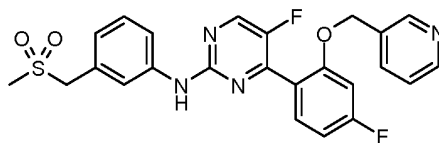
20 El intermedio 16.3 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 1.3 usando 1-[(bencilsulfonyl)metil]3-nitrobenceno. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 7,39 (d, 5H), 7,01 (t, 1H), 6,59-6,53 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,25 (s, 2H).

#### **Preparación del producto final:**

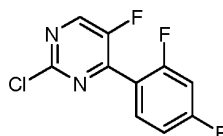
25 El ejemplo 15 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 9 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidina, (intermedio 1.4) 3-[(bencilsulfonyl)metil]anilina (intermedio 15.3), aducto de metil-terc-butiléter de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y fosfato potásico. El lote se purificó por HPLC preparativa.

30 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ [ppm] = 9,87 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (s, 5H), 7,29 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (td, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

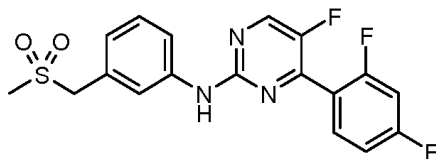
#### **Ejemplo 16: 5-Fluoro-4-[4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina**



#### **Preparación del intermedio 16.1: 2-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina**



35 El intermedio 16.1 se preparó usando condiciones similares como se describe en la preparación del intermedio 1.4 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (Aldrich Chemical Company Inc.) y ácido (2,4-difluorofenil)borónico (ABCR GmbH & CO. KG). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ [ppm] = 8,58 (s, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,17-7,04 (m, 1H), 7,04-6,93 (m, 1H).

**Preparación del intermedio 16.2: 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}pirimidin-2-amina**

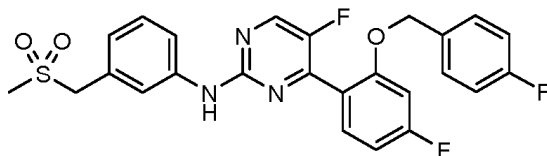
5 El ejemplo 16.2 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del Ejemplo 3, usando 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (intermedio 16.1) y 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (Intermedio 1.3). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ [ppm] = 9,95 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,90 (s, 3H).

**Preparación del compuesto final:**

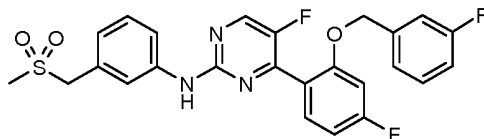
10 Se disolvió 3-(Hidroximetil)piridina (139 mg, 1,27 mmol, ABCR GmbH & Co.KG) en DMF (2 ml), se añadió hidruro sódico (suspensión al 55 % en aceite mineral, 55 mg, 127 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-pirimidin-2-amina (100 mg; 0,25 mmol) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió a salmuera y el lote se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico) y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (44,3 mg; 91 μmol).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ [ppm] = 8,64 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,88 (td, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

**Ejemplo 17: 5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

20 El ejemplo 17 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 16 usando 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina (Intermedio 16.2) y (4-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por HPLC preparativa.

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ [ppm] = 8,30 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,85 (td, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

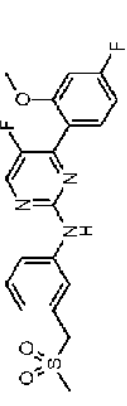
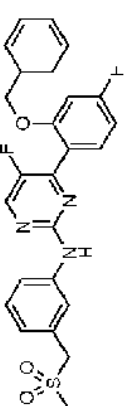
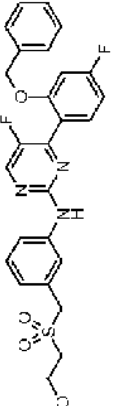
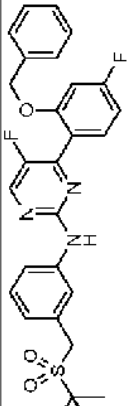
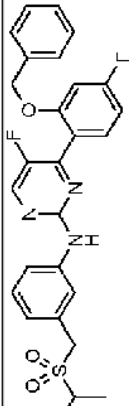
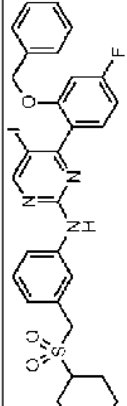
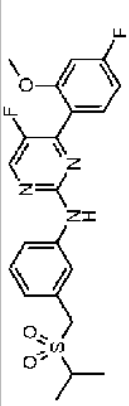
**Ejemplo 18: 5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

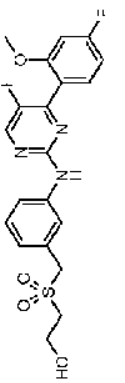
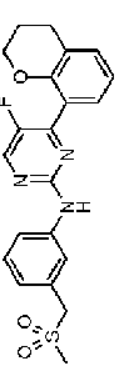
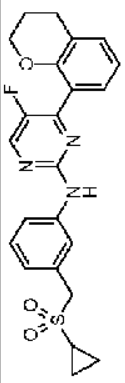
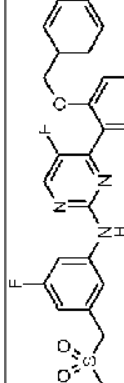
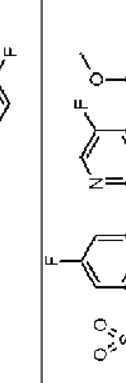
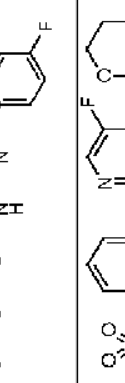
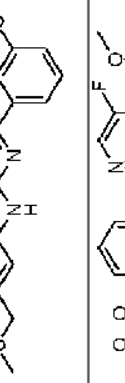
30 El ejemplo 18 se preparó en condiciones similares como se describe en la preparación del ejemplo 16 usando 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina (Intermedio 16.2) y (3-fluorofenil)metanol (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por HPLC preparativa.

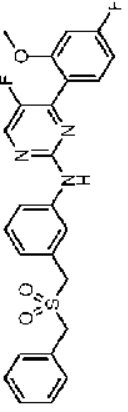
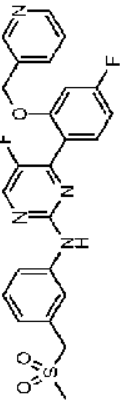
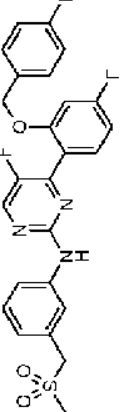
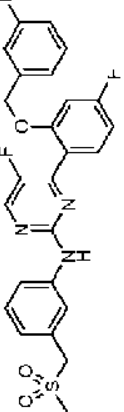
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K): δ [ppm] = 8,33 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,15-6,97 (m, 4H), 6,86 (td, 1H), 6,77 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

La siguiente Tabla 1 proporciona una visión general de los compuestos descritos en la sección de ejemplos:

Tabla 1

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
1		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
2		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
3		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[[2-metoxietil]sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina
4		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(terc-butilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina
5		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
6		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina
7		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
8		2-[(3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)sulfonil]etanol
9		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
10		N-{3-[(Ciclopropilsulfonilo)metil]fenil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina
11		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
12		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
13		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
14		N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

N.º de Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
15		N-(3-((Benzenesulfonyl)methyl)fenil)-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
16		5-Fluoro-4-[4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}pirimidin-2-amina
17		5-Fluoro-4-[2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}pirimidin-2-amina
18		5-Fluoro-4-[2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}pirimidin-2-amina

**Resultados:**

**Tabla 2:** Inhibición para la CDK9 y para la CDK2 por los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los valores de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indican en nM o μM, “n.e.” significa que los compuestos no se han ensayado en el presente ensayo.

- 5      ①: Número de ejemplo  
          ②: CDK9: ensayo de la quinasa CDK9/CicT1 como se describe en el procedimiento 1a. de Materiales y Procedimientos  
          ③: CDK2: ensayo de la quinasa CDK2/CicE como se describe en el procedimiento 2. de Materiales y Procedimientos  
 10     ④: CDK9 alto ATP: ensayo de la quinasa CDK9/CicT1 como se describe en el procedimiento 1b. de Materiales y Procedimientos

**Tabla 2**

①	Nombre del compuesto	②	③	④
1	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	4 nM	300 nM	7nM
2	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	8 nM	840 nM	8nM
3	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[[2-metoxietil]sulfonyl]metil}fenil}pirimidin-2-amina	10 nM	1200 nM	10 nM
4	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(terc-butilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina	29 nM	3100 nM	80 nM
5	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	14 nM	1600 nM	20 nM
6	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(ciclohexilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina	51 nM	20000 nM	98 nM
7	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	13 nM	510 nM	120 nM
8	2-[[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil]sulfonyl]etanol	9 nM	310 nM	103 nM
9	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	9 nM	300 nM	47 nM
10	N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	10 nM	210 nM	80 nM
11	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	24 nM	1100 nM	40 nM
12	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	6 nM	200 nM	16 nM
13	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	6 nM	120 nM	5nM
14	N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	8 nM	780 nM	40 nM
15	N-{3-[(Bencilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	10 nM	1100 nM	83 nM
16	5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	8 nM	820 nM	19 nM
17	5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	12 nM	3800 nM	6nM
18	5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina	19 nM	880 nM	8nM

**Tabla 3:** Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en el Procedimiento 3. de Materiales y Procedimientos. Todos los valores de IC<sub>50</sub> (concentración inhibitoria al 50 % del efecto máximo) se indican en nM o μM, "n.e." significa que los compuestos no se han ensayado en el presente ensayo.

- |    |   |
|----|---|
| 5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>①: Número de ejemplo</li> <li>②: Inhibición de la proliferación celular de HeLa</li> <li>③: Inhibición de la proliferación celular de HeLa-MaTu-ADR</li> <li>④: Inhibición de la proliferación celular de NCI-H460</li> <li>⑤: Inhibición de la proliferación celular de DU 145</li> </ul> |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> <li>⑥: Inhibición de la proliferación celular de Caco-2</li> <li>⑦: Inhibición de la proliferación celular de B16F10</li> <li>⑧: Inhibición de la proliferación celular de A2780</li> </ul>  |

Tabla 3

①	Nombre del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,29	0,17	0,33	0,29	0,26	0,31	n.e.
2	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,35	0,30	0,37	0,41	0,49	0,82	n.e.
3	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[[2-metoxietil]sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina	1,2	1,0	1,2	1,3	1,1	1,2	n.e.
7	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-il)sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
8	2-[[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil]sulfonil]etanol	1,0	0,38	0,71	0,64	0,71	0,95	n.e.
9	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,36	0,20	0,34	0,32	0,27	0,34	n.e.
10	N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
11	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	1,0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
12	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,11	0,12	0,36	0,31	0,38	0,36	0,11
13	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,21	0,19	0,34	0,31	0,22	0,51	n.e.
14	N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	0,67	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
15	N-{3-[(Bencil)sulfonil]metil}fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	1,8	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
16	5-Fluoro-4-[4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,38	0,35	0,32	0,3	0,44	0,41	n.e.
17	5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,62	0,35	0,46	0,5	0,55	0,49	n.e.
18	5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	0,12	0,04	0,1	0,14	0,1	0,11	n.e.



**Tabla 4:**

permeación a Caco-2 de los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinados como se describe en el Procedimiento 4. de Materiales y Procedimientos.

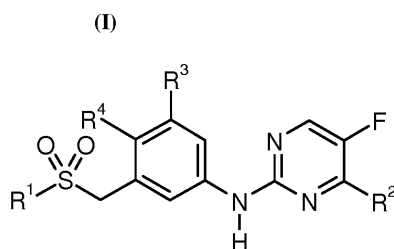
- 5
- ①: Número de ejemplo
  - ②: Concentración del compuesto de ensayo indicada en  $\mu\text{M}$ .
  - ③: Papp A-B ( $M_{\text{ari}}$ ) indicada en [nm/s]
  - ④: Papp B-A ( $M_{\text{ari}}$ ) indicada en [nm/s]
  - ⑤: Relación de eflujo

**Tabla 4**

①	Nombre del compuesto	②	③	④	⑤
1	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonilo)metil]fenil}pirimidin-2-amina	2	206	85	0,41
12	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonilo)metil]fenil}pirimidin-2-amina	2	97	31	0,32

## REIVINDICACIONES

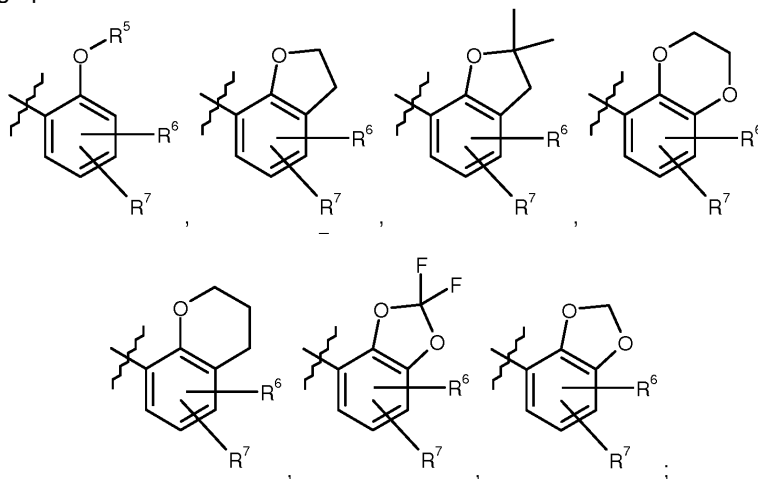
1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o heteroarilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

10 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

20 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

25 b) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

30 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

35 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-

, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

f) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

g) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

h) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

i) un grupo heterociclicilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterociclicilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

j) grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

k) un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

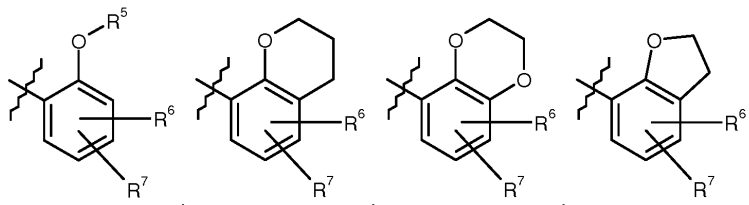
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

c) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

d) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

e) un grupo heterociclilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

5 f) grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

10 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

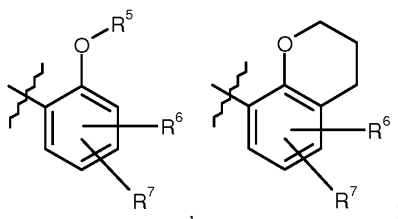
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno, un átomo fluoro, un átomo cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



20

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

25 a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, ciano, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

30 c) un grupo heteroarilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

d) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

35 e) un grupo heterociclilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cuyo grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

f) grupo fenil-ciclopropil-, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

40 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de halógeno, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

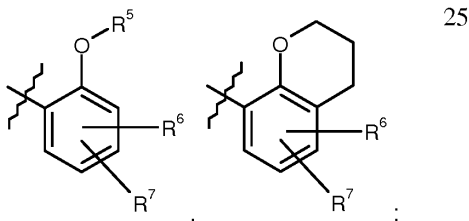
45 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

50 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o de forma diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de



R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

5 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de

- a) un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- b) un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado de un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

10 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de metilo, etilo, propan-2-il-, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de hidroxilo, metoxi-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

15 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-il-;

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un átomo fluoro;

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

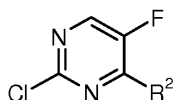
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 30 - 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(terc-butilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 35 - 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 2-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)sulfonil]etanol,
- 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-amina,
- 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 40 - 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
- N-{3-[(Bencilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-[4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,
- 45 - 5-Fluoro-4-{2-fluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina,

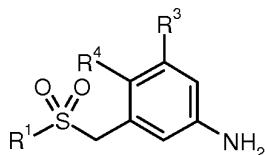
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

8. Un compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas víricamente inducidas y/o de enfermedades cardiovasculares.
- 5 9. Un compuesto de fórmula general **(I)** para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, carcinomas de próstata, carcinomas cervicales, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.
10. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.
- 10 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico farmacéuticamente adecuado.
12. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas víricamente inducidas y/o de enfermedades cardiovasculares.
- 15 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas víricamente inducidas y/o de enfermedades cardiovasculares.
14. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula **(I)** de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula **(3)**



3

- 20 en la cual R<sup>2</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general **(I)** en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **(4)**



4

- 25 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se define para el compuesto de fórmula general **(I)** en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general **(I)** y los compuestos resultantes de fórmula **(I)** se hacen reaccionar opcionalmente, si es apropiado, con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula **(I)**.