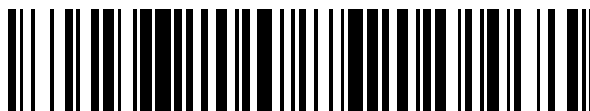


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 102**

51 Int. Cl.:

C07C 381/10 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2012 PCT/EP2012/067962**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13037894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2012 E 12758496 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2755948**

54 Título: **Derivados de 5-fluoro-pirimidina disustituídos que contienen un grupo sulfoximina**

30 Prioridad:

16.09.2011 EP 11181602

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

28.10.2016

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

ES 2 588 102 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-fluoro-pirimidina disustituidos que contienen un grupo sulfoximina

5 La presente invención se relaciona con derivados 5-fluoro pirimidina disustituidos que contienen un grupo sulfoximina de fórmula general (I) como se describe y define en el presente documento, y procedimientos para su preparación, compuestos de la invención para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, en particular de trastornos hiperproliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares. La invención se relaciona además con compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I).

10 Las proteínas de la familia de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) consisten en miembros que reguladores fundamentales del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), participan en la regulación de la transcripción de los genes (CDK de la transcripción) y cumplen otras funciones. Para ejercer sus efectos, las CDK deben activarse, lo cual puede ocurrir a través de la asociación con una subunidad reguladora, que suele ser una ciclina. Las CDK del ciclo celular, que incluyen el complejo de la CDK1 y la ciclina B, el complejo de la CDK2 y la ciclina A, el complejo de la CDK2 y la ciclina E, el complejo de la CDK4 y la ciclina D y el complejo de la CDK6 y la ciclina D, son activadas consecutivamente para participar en el ciclo celular. Las CDK de la transcripción, que incluyen el complejo de la CDK9 y la ciclina T y el complejo de la CDK7 y la ciclina H, regulan la actividad de la ARN polimerasa II cuando se fosforila el dominio en su extremo carboxilo (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de la CDK9 y una de cuatro ciclinas posibles, la ciclina T1, la ciclina K, la ciclina T2a o la ciclina T2b.

20 Mientras que la CDK9 (identificación del banco de genes del NCBI 1025) solamente participa en la regulación de la transcripción, la CDK7 también participa en la regulación del ciclo celular como una cinasa que activa CDK (CAK).

25 La transcripción de los genes por la ARN polimerasa II comienza cuando se ensambla el complejo previo al inicio en la región promotora, después de lo cual los residuos de serina 5 y 7 del CTD son fosforilados por la CDK7/ciclina H. En la mayoría de los genes, la ARN polimerasa II deja de transcribir el ARNm una vez que se ha desplazado 20-40 nucleótidos a lo largo del ADN que hace las veces de molde. Esta pausa que realiza la ARN polimerasa II cerca del promotor es mediada por factores negativos para la continuación de la transcripción, y se reconoce que es un mecanismo de control importante para regular la expresión de los genes que son inducidos rápidamente en respuesta a diversos estímulos (Cho *et al.*, Cell Cycle 2010, 9, 1697). El P-TEFb cumple una función crucial en la resolución de la pausa que se induce cerca del promotor, ya que media en la transición hasta un estado de continuación de la producción, para lo cual se fosforila el residuo de serina 2 del CTD y se fosforilan y se inactivan los factores negativos para la continuación de la transcripción.

30 La actividad del propio P-TEFb se regula por diversos mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb en las células toma la forma de un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (que se abrevia ARNnp 7SK), la proteína relacionada con La 7 (LARP7/PIP7S) y las proteínas que pueden ser inducidas por la hexametilén bis-acetamida 1 y 2 (HEXIM1/2, He *et al.*, Mol. Cell 2008, 29, 588). La porción restante del P-TEFb toma la forma de un complejo activo que contiene una proteína que comprende un dominio con bromo Brd4 (Yang *et al.*, Mol. Cell 2005, 19, 535). A través de una interacción con las histonas acetiladas, la Brd4 recluta el P-TEFb hacia las áreas de la cromatina en las que ha de ocurrir la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con los reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional. El P-TEFb unido al complejo con el ARNnp 7SK constituye una reserva desde la cual puede liberarse el P-TEFb activo sobre la base de la demanda de la transcripción en las células y de la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006, 70, 646).

Además, la actividad del P-TEFb se regula por diversas modificaciones que ocurren después de la traducción, que pueden incluir la fosforilación, la desfosforilación, la ubiquitinación y la acetilación (puede hallarse una revisión en Cho *et al.*, Cell Cycle 2010, 9, 1697).

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

50 Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células (la apoptosis). Pueden hallarse niveles elevados de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos. Estas proteínas dan como resultado una supervivencia prolongada de las células tumorales, lo que implica una resistencia a la terapia. Se demostró que, mediante la inhibición de la actividad de cinasa del P-TEFb, era posible reducir la actividad de transcripción de la ARN polimerasa II, lo que daba como resultado una declinación en la cantidad de proteínas antiapoptóticas, especialmente de Mcl-1 y XIAP, que presentan una vida media breve, con lo que podía inducirse la apoptosis de las células tumorales. Otras proteínas diversas que están asociadas al fenotipo de los tumores transformados (tales como Myc, NF-κB, los transcritos que responden a los genes o las cinasas mitóticas) son proteínas que tienen vidas medias breves o que están codificadas por transcritos con vidas medias breves, que son sensibles a las reducciones en la actividad de la ARN

polimerasa II que pueden provocarse a través de la inhibición del P-TEFb (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302).

5 Muchos virus aprovechan la maquinaria de transcripción de la célula huésped para transcribir su propio genoma. Por ejemplo, la ARN polimerasa II del VIH-1 es reclutada hacia la región promotora en la LTR del virus. La proteína activadora de la transcripción del virus (Tat) se une a los transcritos nacientes del virus, lo que da como resultado la anulación de la pausa en la actividad de la ARN polimerasa II que se induce cerca del promotor. En este procedimiento, se recluta el P-TEFb, que es el responsable de promover la continuación de la transcripción. Además, la proteína Tat provoca un incremento en la fracción del P-TEFb activo, ya que merced a su acción se reemplazan las proteínas que inhiben el P-TEFb, HEXIM1 y 2, en el complejo del ARNnp 7SK. A través de los estudios recientes, se ha demostrado que la inhibición de la actividad de cinasa del P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación del VIH-1, y que para ello, pueden emplearse concentraciones de los inhibidores de cinasas que no resultan tóxicas para las células huésped (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 2008, 29, 302). De manera similar, se ha descrito el reclutamiento del P-TEFb mediado por proteínas de otros virus, tales como el virus de Epstein-Barr que está asociado a las células B cancerosas, en la que la proteína antigénica nuclear EBNA2 interactúa con el P-TEFb (Bark-Jones *et al.*, Oncogene 2006, 25, 1775), y el virus linfotrópico de las células T humanas del tipo 1 (HTLV-1), en el que el activador de la transcripción Tax es el responsable del reclutamiento del P-TEFb (Zhou *et al.*, J. Virol. 2006, 80, 4781).

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

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

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

40 En WO2008129070 y en WO2008129071 se describen aminopirimidinas 2,4-disustituidas que pueden usarse como inhibidores de las CDK en general. También se menciona que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de la CDK9 (WO2008129070) y como inhibidores de la CDK5 (WO2008129071), pero no se proveen valores específicos para la CI_{50} sobre la CDK9 (WO2008129070) o sobre la CDK5 (WO2008129071).

45 En WO2008129080 se describen aminopirimidinas 4,6-disustituidas y se demuestra que estos compuestos presentan efectos de inhibición sobre la actividad de diversas cinasas de proteínas, tales como la CDK1, la CDK2, la CDK4, la CDK5, la CDK6 y la CDK9, con una preferencia por la inhibición de la CDK9 (ejemplo 80).

En EP1218360 B1 se describen derivados de triazinas que pueden usarse como inhibidores de cinasas, pero no se describen inhibidores potentes o selectivos de la CDK9.

50 En WO2008079933 se describen derivados de aminopiridinas y de aminopirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la CDK1, de la CDK2, de la CDK3, de la CDK4, de la CDK5, de la CDK6, de la CDK7, de la CDK8 o de la CDK9.

En WO2011012661 se describen derivados de aminopiridinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK.

55 En Wang *et al.* (Chemistry and Biology 2010, 17, 1111-1121) se describen 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK de la transcripción, que presentan actividad anticancerosa en diversos modelos basados en animales.

En WO2004009562 se describen triazinas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de cinasas. Se proveen datos sobre determinados compuestos que inhiben la CDK1 y la CDK4, pero no se provee información

acerca de la CDK9.

En WO2004072063 se describen heteroaril pirroles sustituidos (pirimidinas y triazinas) que pueden usarse como inhibidores de cinasas de proteínas como la ERK2, la GSK3, la PKA o la CDK2.

5 En WO2010009155 se describen derivados de triazinas y de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la histona desacetilasa y/o de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK). Se proveen datos sobre determinados compuestos que pueden inhibir la CDK2.

En WO2003037346 (que corresponde a US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1 y US2003153570A1) se describen aril triazinas y sus usos, que abarcan la inhibición de la actividad de la beta aciltransferasa de ácido lisofosfatídico (LPAAT-beta) y/o de la proliferación de determinadas células tumorales.

10 En WO2008025556 se describen carbamil sulfoximidias que presentan un núcleo de pirimidina y que son útiles como inhibidores de cinasas. No se provee información acerca de la CDK9.

En WO2002066481 se describen derivados de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la cinasas dependientes de ciclinas, pero no se menciona la CDK9 y no se provee información acerca de ella.

15 En WO2008109943 se describen compuestos que son fenil aminopiri(mi)dinas y su uso como inhibidores de cinasa, particularmente como inhibidores de la cinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

En WO2009032861 se describen pirimidinil aminos sustituidas que pueden usarse como inhibidores de la cinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

20 En WO2011046970 se describen compuestos que son amino-pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de TBKL y/o de IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

25 A pesar de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, subsiste una necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 para usarse para el tratamiento de enfermedades, tales como las enfermedades hiperproliferativas, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón, que ofrecen una o más ventajas con relación a los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como: una actividad y/o una eficacia mejoradas,

un perfil de selectividad cinasa beneficioso de acuerdo con las necesidades terapéuticas respectivas,

30 un perfil de efectos colaterales mejorado, tales como menos efectos colaterales no deseados, efectos colaterales de intensidad inferior, o (cito)toxicidad reducida, propiedades fisicoquímicas mejoradas, tal como solubilidad en agua o en los fluidos corporales, propiedades farmacocinéticas mejoradas, permitiendo por ejemplo, reducir la dosis o un esquema de dosificación más sencillo, y/o una elaboración más sencilla de la sustancia fármaco, por ejemplo por rutas de síntesis más cortas o con una purificación más sencilla.

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

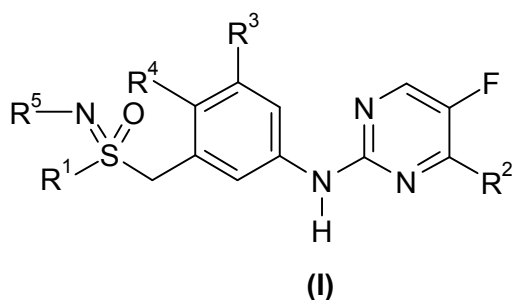
Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la cinasa CDK9 que muestran una potencia incrementada para inhibir la actividad de la CDK9 (demostrada por un valor del CI_{50} inferior para CDK9/Cic T1), en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

40 Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la cinasa CDK9 que muestran una potencia incrementada para inhibir la actividad de la CDK9 en altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

45 Otro objeto de la invención es proveer inhibidores de la cinasa CDK9, que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en ciertas líneas celulares de tumores, tales como HeLa en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

50 Además, también es un objeto de la presente invención proveer inhibidores de la cinasa CDK9, que, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior, son altamente selectivos por CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E, y/o que muestran una potencia incrementada para inhibir la actividad de la CDK9 (demostrada por un valor CI_{50} inferior para CDK9/Cic T1) y/o que muestren una actividad antiproliferativa mejorada en ciertas líneas celulares de tumores, tales como HeLa y/o que muestren una mayor potencia para inhibir la actividad de la CDK9 en altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I)

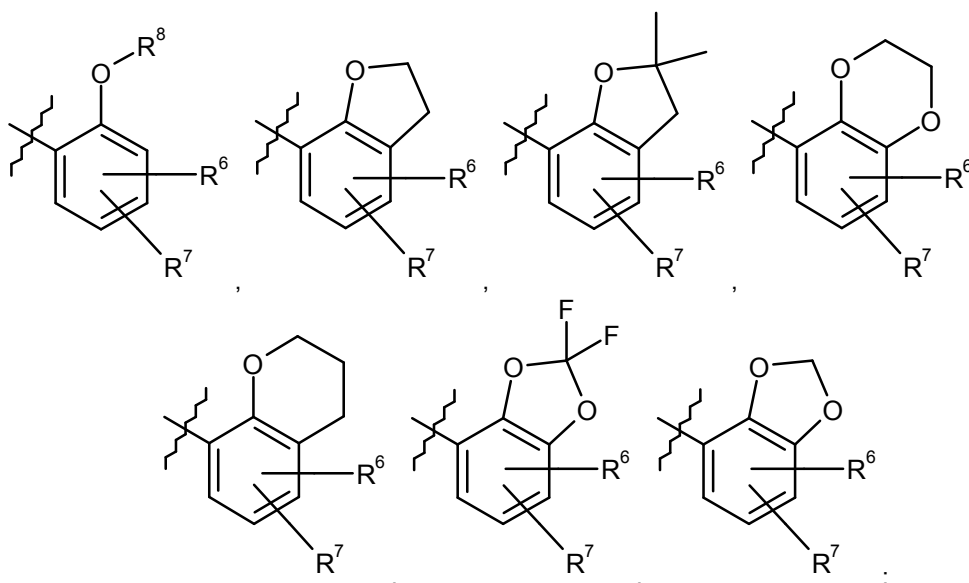


en la que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado entre



10 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo

15 en el que dicho grupo alquilo C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

20 a) un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alqueniil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

25

- en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 5 b) un grupo alquenil C₃-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,
- 10 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-0, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 15 c) un grupo alquinil C₃-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,
- 20 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 25 d) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;
- 30 e) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;
- 35 f) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 40 g) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 45 h) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 50 i) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;
- 55 j) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- k) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- l) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-

alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

m) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxil, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-

5 alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

10

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo o heteroarilo en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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

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

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

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

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o con un ácido orgánico, como por ejemplo ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxil-2-naftóico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencensulfónico, para-toluensulfónico, metanosulfónico, 2-naftalensulfónico, naftalindisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la 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 alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de

amonio obtenidas a partir de amoníaco o aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo y por preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Adicionalmente, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con tales agentes como haluros de alquilo inferiores, tales como por ejemplo metil-, etil-, propil- y cloruros, bromuros y yoduros de butilo; dialquil-sulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamil-sulfatos, haluros de cadena larga como por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

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

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

La invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que 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 invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos, tal como por ejemplo ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente los isótopos tritados y de carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia, tales como por medio de los procedimientos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos en lo sucesivo en el presente documento, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos en sí mismos, pero se convierten (por ejemplo por metabolismo o hidrólisis) a compuestos de acuerdo con la invención durante su estancia en el organismo.

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

Las expresiones "halógeno", "átomo de halógeno" o "halo" representan flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente átomos de flúor.

El término "alquilo" representa a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado específicamente, por ejemplo $\text{C}_1\text{-C}_6$: uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono, 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 $\text{C}_1\text{-C}_3$ "), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Se debe entender que el término "alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ " significa con preferencia un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene una doble unión, y que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono ("alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ ").

Se debe entender que el término "alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ " significa con preferencia un grupo hidrocarburo monovalente lineal, que contiene una triple unión, y que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

La expresión "cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$ " se debe entender que significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado monovalente monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ es por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces dobles por ejemplo cicloalqueno, como por ejemplo un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohexeno o ciclohepteno, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede realizarse con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado.

Se debe entender que la expresión "cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ " significa con preferencia un anillo hidrocarburo monocíclico saturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ es un anillo hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Se debe entender que la expresión grupo "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-" significa con preferencia un grupo cicloalquilo C₃-C₆ como se ha definido anteriormente, en el cual uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que conecta al grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃- a la molécula. En particular, el "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-" es un "cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₂-", preferentemente es un grupo "cicloalquil-metil C₃-C₆-".

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

Se debe entender que la expresión "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros" significa preferentemente un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Dicho anillo heterocíclico es por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico como un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, 1,4-dioxanilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, 1,3-ditianilo, tiomorfolinilo, piperazino o quinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más enlaces dobles, por ejemplo un grupo 4H-piranilo, 2H-piranilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4H-1,4-tiazinilo, o puede estar condensado con un grupo benzo.

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

Se debe entender que la expresión grupo "heterociclil-alquil C₁-C₃-" significa con preferencia un heterociclil-, preferentemente un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros, más preferentemente un anillo heterocíclico de entre 5 y 7 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que conecta al grupo heterociclil-alquil C₁-C₃- a la molécula. En particular, el "heterociclil-alquil C₁-C₃-" es un grupo "heterociclil-alquil C₁-C₂-", preferentemente es un grupo heterociclil-metil-.

Se debe entender que la expresión "alcoxi C₁-C₆-" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado saturado monovalente de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido, 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, "alcoxi C₁-C₆-" es un grupo "alcoxi C₁-C₄-", "alcoxi C₁-C₃-", metoxi, etoxi, o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi.

Se debe entender que la expresión "fluoroalcoxi C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₃- lineal o ramificado saturado monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por uno o más un átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi C₁-C₃- es, por ejemplo un grupo 1,1-difluorometoxi-, 1,1,1-trifluorometoxi-, 2-fluoroetoxi-, 3-fluoropropoxi-, 2,2,2-trifluoroetoxi-, o 3,3,3-trifluoropropoxi-, particularmente un grupo "fluoroalcoxi C₁-C₂-".

Se debe entender que el término "alquilamino-" significa preferentemente un grupo alquilamino- con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido. (C₁-C₃)-alquilamino- por ejemplo significa un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, (C₁-C₆)-alquilamino- 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-.

Se debe entender que el término "dialquilamio-" significa preferentemente un grupo alquilamino- con dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que son independientes entre sí. (C₁-C₃)-dialquilamio- por ejemplo representa un grupo dialquilamio- con dos grupos alquilo, que cada uno tiene entre 1 y 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamio-" comprende por ejemplo: N,N-Dimetilamino, N,N-Dietilamino, N-Etil-N-metilamino, N-Metil-N-n-propilamino, N-Isopropil-N-n-propilamino, N-t-Butil-N-metilamino, N-Etil-N-n-pentilamino- y N-n-Hexil-N-metilamino-.

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

- La expresión "halo-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado saturado monovalente en el que la expresión "alquil C₁-C₃-" es como se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo átomos de halógeno en forma independiente entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Dicho grupo halo-alquil C₁-C₃- es, por ejemplo, un grupo halo-alquil C₁-C₂-, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃, preferentemente es -CF₃.
- El término "fenil-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "fenil-alquil C₁-C₃-" es un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, preferentemente bencilo.
- El término "heteroarilo" significa preferentemente un sistema de anillos aromáticos monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 14 miembros"), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos en el anillo (un "heteroarilo de 10 miembros"), y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico, o tricíclico, y además en cada caso puede estar condensado con un grupo benzo. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purinilo, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo, u oxepinilo, etc.
- Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.
- La expresión "heteroarilo de 5 miembros" significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente con 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.
- La expresión "heteroarilo de 6 miembros" significa preferentemente un sistema de anillos aromático monovalente con 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.
- La expresión "heteroaril-alquil C₁-C₃-" significa preferentemente un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "heteroaril-C₁-C₃-alquil-" es un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, piridinilalquil C₁-C₃-, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, pirimidinilalquil C₁-C₃-, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo, preferentemente un grupo piridinilmetilo o piridiniletilo o pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo.
- El término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquil C₁-C₆-", o "alcoxi C₁-C₆-" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₆ C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.
- De manera similar, como se usa en el presente documento, el término "C₁-C₃", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₃-", "alcoxi C₁-C₃" o "fluoroalcoxi C₁-C₃" significa preferentemente un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 3, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C₁-C₃" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.
- Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de todo este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", significa un grupo cicloalquilo con un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se debe entender además que dicho término "C₃-C₆" debe interpretarse como cualquier sub-rango comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.
- Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₇", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₇", significa preferentemente un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 7, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C₃-C₇" debe

interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

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

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

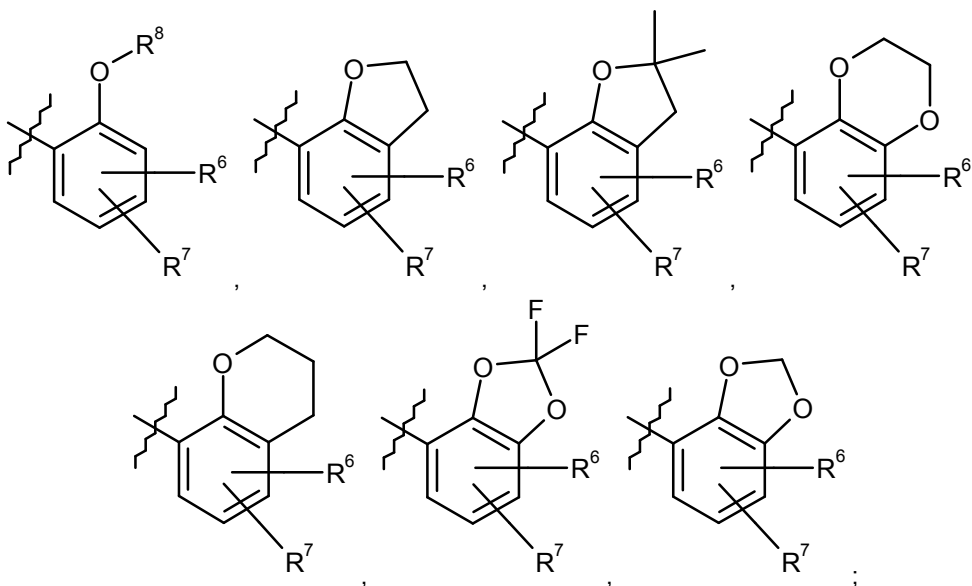
Cuando en el presente documento se usa la forma plural de los compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, esto también incluye un único compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

10 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en el que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

15 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado entre



20 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

25 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

30 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-,

dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

5 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

10 b) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;

15 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;

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

20 e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

25 f) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

30 g) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

h) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo que cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

35 i) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

40 j) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

45 k) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

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

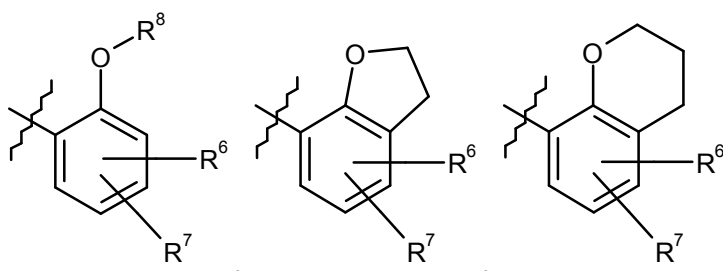
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) en la que

R¹ representa un grupo seleccionado entre C₁-C₆-alquil-o cicloalquil C₃-C₇,

5 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado entre



10 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-o halo-alquil C₁-C₃-,

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

15 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₅-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

20 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

25 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

30 R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

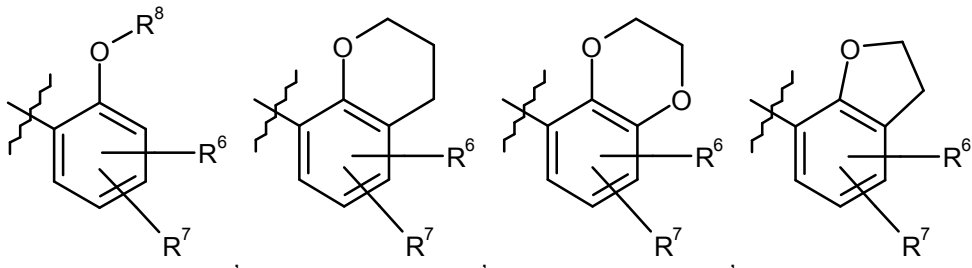
35 R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

40 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-;

R² representa un grupo seleccionado entre



5 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

10 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

15 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

20 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

25 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

30 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

35 f) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

40 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₃-;

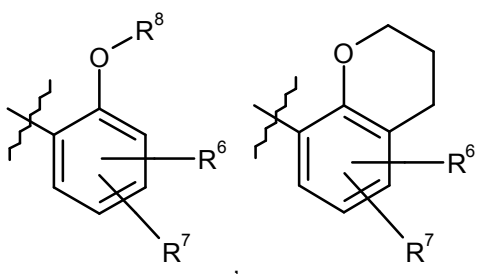
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-;

R^2 representa un grupo seleccionado entre



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

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

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

10 R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, ciano, halo-alquil C₁-C₃-;

15 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

20 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

25 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

f) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

30 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

R^9 representa un grupo alquil C₁-C₃-;

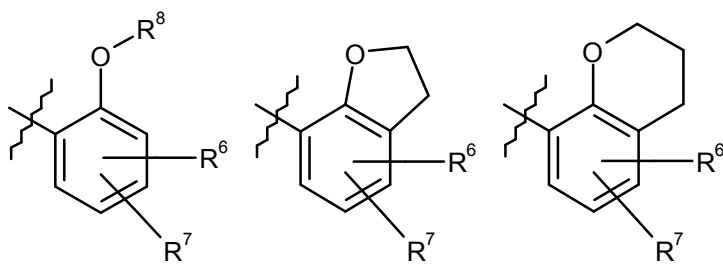
R^{10}, R^{11} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-;

35 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃- o ciclopropil-,

R^2 representa un grupo seleccionado entre



R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₂- o -CF₃,

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

5 R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con flúor,

b) un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno

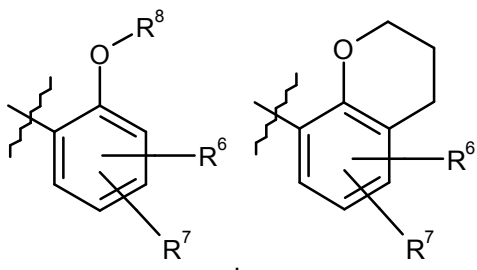
R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃-,

10 R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆-, o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃- o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre



15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

20 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₃-;

b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno;

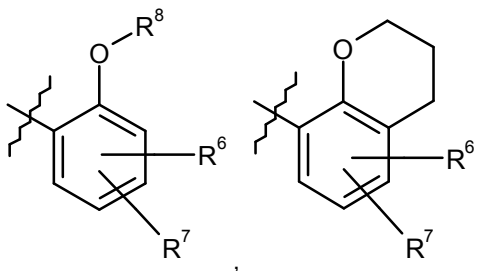
R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₂-;

25 R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃;

R² representa un grupo seleccionado entre



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

R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno;

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₂;

10 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₂;

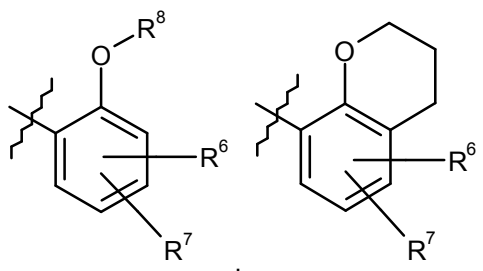
R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₂;

R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂; o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

15 R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo seleccionado entre



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

R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno;

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo;

b) un grupo bencilo;

25 R⁹ representa un grupo etilo;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;

R¹¹ representa un grupo metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I), en la que

- R¹ representa un grupo metilo;
- R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo;
- 5 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;
- R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno;
- R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;
- R⁹ representa un grupo etilo;
- R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;
- 10 R¹¹ representa un grupo metilo;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, heterorarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

- 15 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, heterorarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

- 20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros, fenilo, heterorarilo, fenil-alquil C₁-C₂- o heteroaril-alquil C₁-C₂-,

- 25 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo fenilo o heterorarilo,

- 30 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆- o cicloalquil C₃-C₇-,

- 35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃- o ciclopropil-.

- 40 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, *tert*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo,

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

- 45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, o fenilo;

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

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃- o heterocíclico.

- 5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃- o ciclopropilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo o ciclopropil-.

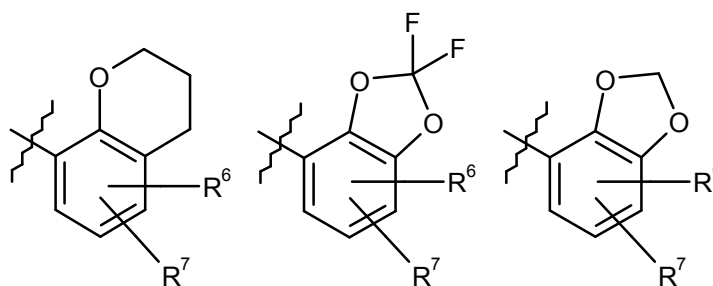
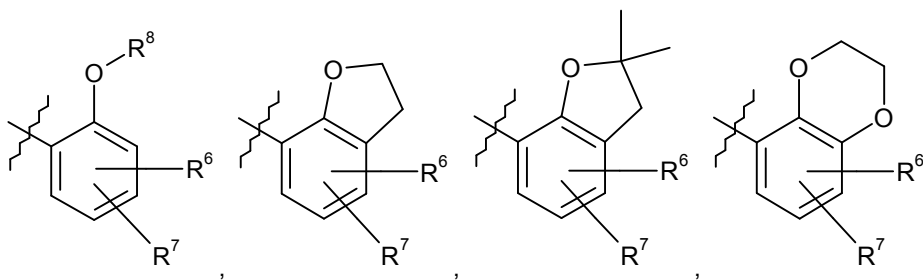
- 10 En otra particularmente realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃-.

En una realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo metilo.

En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo ciclopropilo.

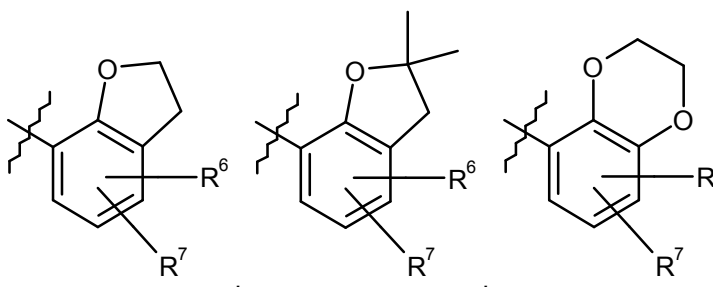
- 15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo cicloalquil C₃-C₅-.

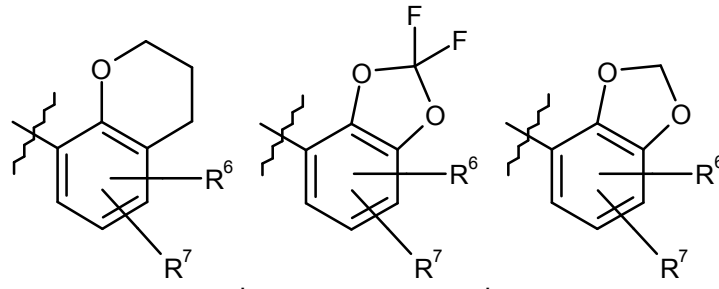
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



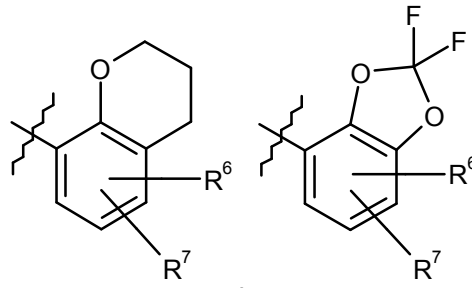
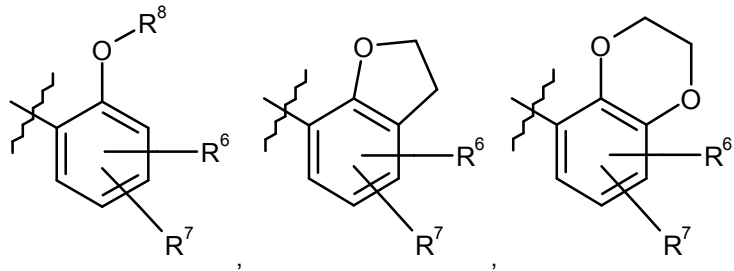
20

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre

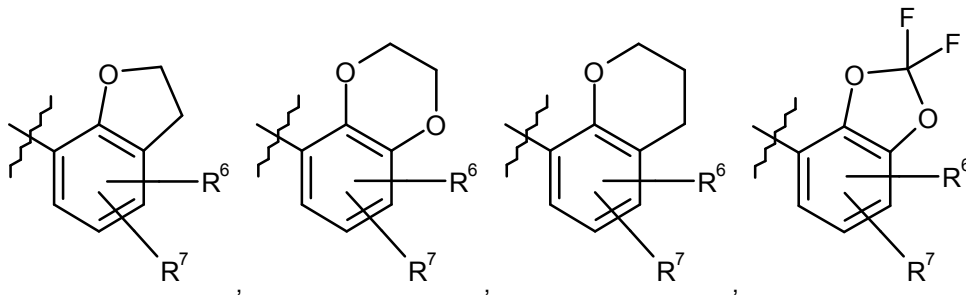




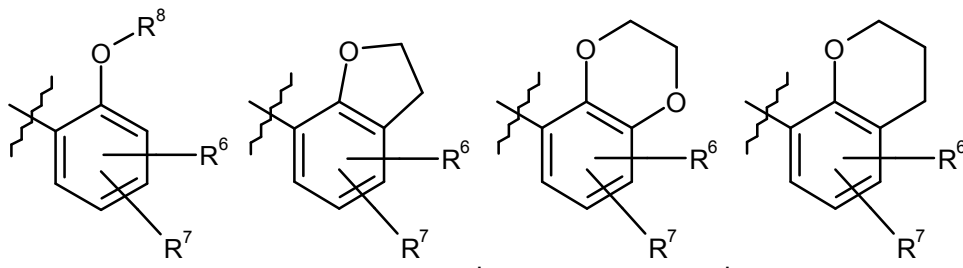
En otra de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa



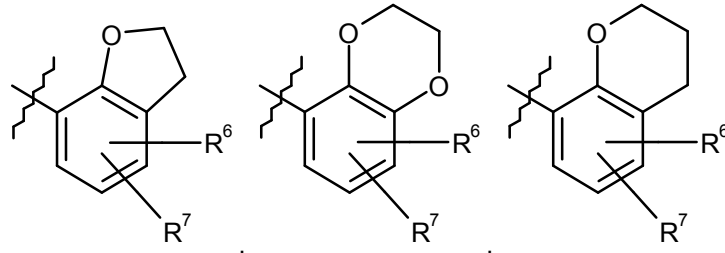
5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa



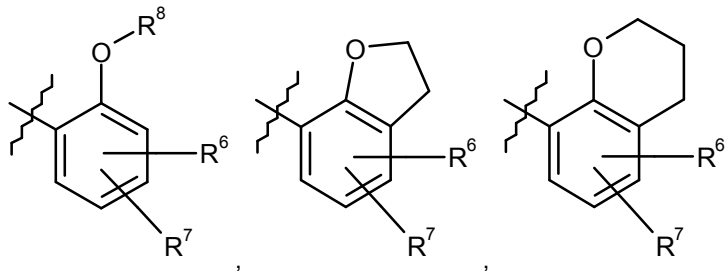
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa



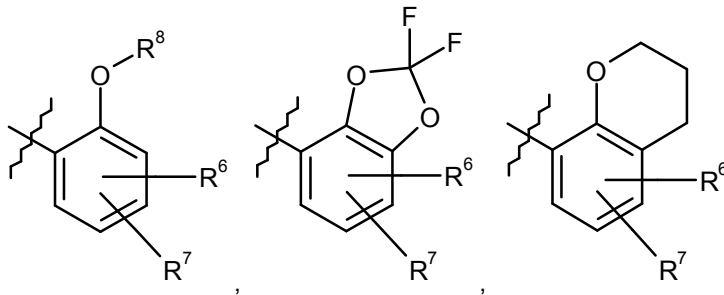
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa



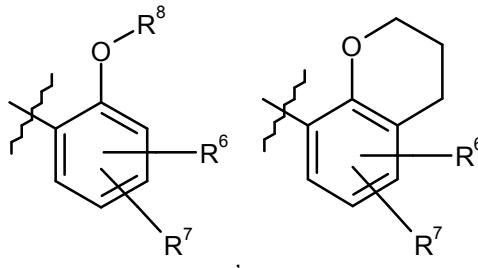
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



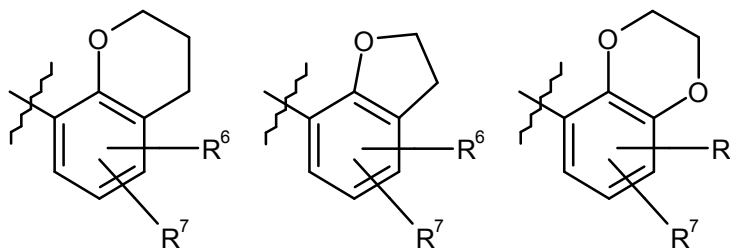
5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



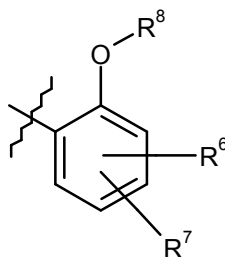
En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa



En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa



- 5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenilo; 3,4-difluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(2-clorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenilo, 5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenilo, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 4-cloro-2-metoxifenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenilo; 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenilo, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- 15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenilo; 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenilo, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- 20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenilo o 2-(benciloxi)-4-fluorofenilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- 25 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo 4-fluoro-2-metoxifenilo.
- En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilo.
- 30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃- y R⁴ representa hidrógeno.
- 35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alquil C₁-C₃-.

- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₂- o -CF₃.
- 5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, haloalquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.
- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₂- o -CF₃.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno.
- 20 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 25 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, haloalquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- 30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor o un átomo de cloro.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 35 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor.
- En una realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 40 En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno y R⁴ representa un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo
- 45 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxil, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 50 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, metil-.

- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, metil-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹.
- 5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano o -C(O)OR⁹.
- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano o -C(O)OR⁹.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹.
- 15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o -C(O)OR⁹.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa -C(O)OR⁹.
- 20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa -C(O)NR¹⁰R¹¹.
- En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciano.
- En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.
- 25 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃- o fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro.
- 40 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor.
- 45 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ se encuentra en posición para al 5-fluoropirimidinilo y representa un átomo de flúor.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, haloalquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

10 En otra realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ se encuentra en posición para al 5-fluoropirimidinilo y representa un átomo de flúor y en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo,

20 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

25 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquenil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₄-C₆-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo, heteroarilo,

30 en el que dicho grupo cicloalquil C₄-C₆-, heterocicliil C₃-C₇-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₆-, heterocicliil C₃-C₆-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₆-, heterocicliil C₃-C₆-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno.

35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquiniil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

40 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₅-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

50 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, ciano, halo-alquil C₁-C₃-.

5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de un átomo de halógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de a cloro o un átomo de flúor.

10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de un átomo de flúor.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂CF₃.

15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre metilo, (²H₃)metilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo metilo.

20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquenal C₃-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

25 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, ciano, C₁-C₃-alquilo, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-,

30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquínilo C₃-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, C₂-C₃-alquénilo, alquínil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₅-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenal C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-.

40 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₅-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de flúor, cloro, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquenal C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-.

45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo ciclopentilo o ciclohexilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de flúor, cloro, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquenal C₂-C₃-, alquínil C₂-C₃-.

50 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo ciclohexilo o ciclopentilo.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquilo C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-

C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₃-C₆-CH₂-, en el que el grupo cicloalquil C₃-C₆- está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo ciclohexil-CH₂- o ciclopentil-CH₂- o ciclobutil-CH₂-, en el que el grupo ciclohexilo o ciclopentilo o ciclobutilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

10 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo ciclohexil-CH₂- o ciclopentil-CH₂-, en el que el grupo ciclohexilo o ciclopentilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heterociclil-metilo, en el que el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

25 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquil C₂-C₃-.

30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un anillo heterocíclico de entre 4 y 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, alquenil C₂-C₃-, alquil C₂-C₃-.

35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

40 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

50 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

55 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

- En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno.
- 5 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.
- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.
- 15 En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.
- 20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de un átomo de flúor o un grupo metilo.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor.
- 25 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo, 4-fluorobencilo, 4-clorobencilo, 3-fluorobencilo o 3-clorobencilo.
- En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃- o bencilo.
- 30 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre metilo o bencilo.
- En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo.
- 35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-ciclopropilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.
- 40 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo fenil-ciclopropilo, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.
- 45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.
- 50 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.
- En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes,

seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 5 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-alquil C₁-C₂-, grupo piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-metilo, grupo piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, alquil C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-.

- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-ciclopropilo, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 15 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo heteroaril-ciclopropilo, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

- 20 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo piridil-ciclopropilo, grupo piridilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo,

- 25 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo

- 30 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-.

- 35 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃- que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ y R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o a alquil C₁-C₆-.

- 45 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo

en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 50 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo

- 5 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-.

- 10 En otra realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa metilo.

En una realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno y en la que R¹¹ representa metilo.

Debe comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier combinación dentro de cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I), anteriormente.

- 15 Aún más particularmente, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este texto, posteriormente.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de las formas de realización preferidas que se han mencionado.

En particular, el objeto preferido de la presente invención son los compuestos seleccionados entre:

- 20 (rac)-etilo [(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de
 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[[3-[[4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
- 25 (rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 (rac)-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[[3-[[4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
- 30 (rac)-1-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea
 (rac)-[[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-pirimidin-2-amina
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
- 35 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
- 40 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 [[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1
 [[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;

enantiómero 2

(rac)-[Etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

5 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

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

10 N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(rac)-[(3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

15 (rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

20 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

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

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

25 (rac)-[(3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

30 (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina

(rac)-[Etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

35 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina

(rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

40 (rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-

sulfaniliden]cianamida

(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

5 N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(rac)-[(3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

(rac)-5-Fluoro-4-{4-fluoro-2-[4-fluorobencil]oxi}fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

10 (rac)-[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

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

(rac)-[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

15 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

(rac)-[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina

20 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

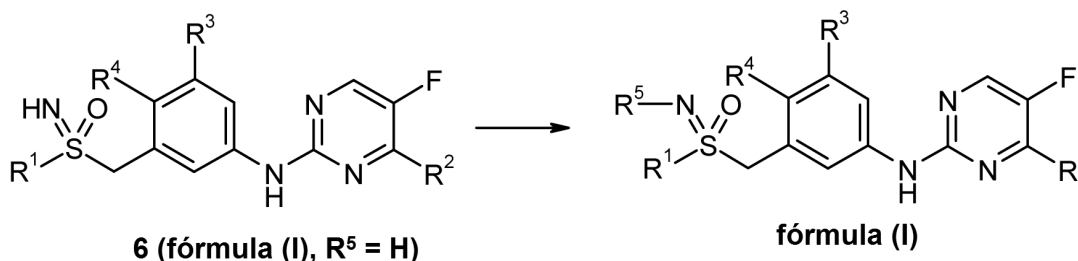
5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

25 2-[(3-fluoro-5-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de metoxietilo; enantiómero único

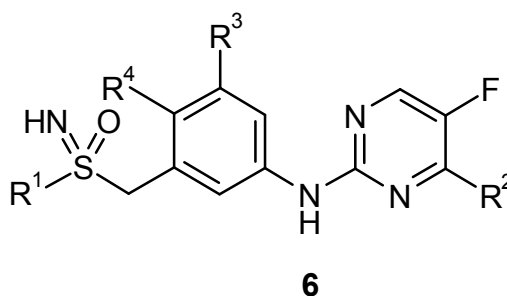
o sus enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos.

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

30 La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la que las sulfoximas N-desprotegidas de fórmula (6) se hacen reaccionar para dar sulfoximas N-funcionalizadas de fórmula (I).



35 La presente invención por lo tanto se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ no es un átomo de hidrógeno, de acuerdo con la invención, en la que el nitrógeno del grupo sulfoximina de un compuesto de fórmula (6)



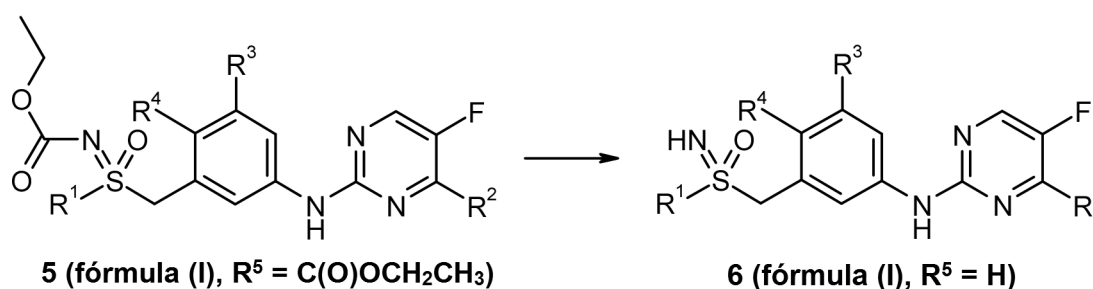
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se funcionaliza de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica,

5 proporcionando de ese modo un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ no es hidrógeno, y los compuestos resultantes se convierten opcionalmente, si son apropiados, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes, a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

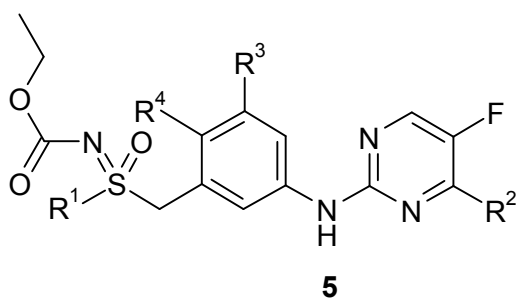
Existen múltiples procedimientos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas por funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

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

25 Las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) pueden prepararse por desprotección de sulfoximinas N-protegidas de fórmula (5). Se prefiere el uso de etanolato de sodio en etanol a 60 °C (véase por ejemplo: U. Lücking et al, WO2005/37800).

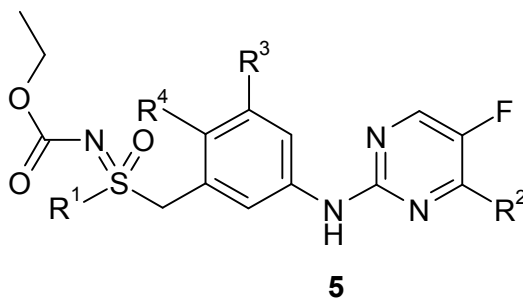


30 La invención por lo tanto además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno (idénticos a las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) mostrados anteriormente), de acuerdo con la invención, en la que el grupo -C(O)O-etilo de un compuesto N-protegido de fórmula (5)



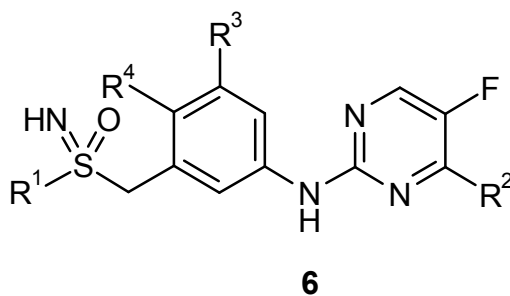
5 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, dando así un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno, y los compuestos resultantes (las sulfoximas N-desprotegidas de fórmula (6) mostradas) opcionalmente se hacen reaccionar, si son apropiados, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes, a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención además hace referencia a compuestos de fórmula general (5)



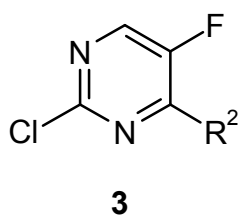
10 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para los compuestos de la presente invención de acuerdo con general fórmula (I).

La presente invención además se relaciona con compuestos de fórmula general (6)



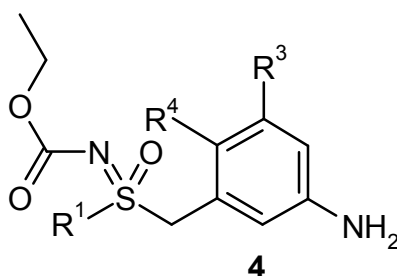
15 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para los compuestos de la presente invención de acuerdo con general fórmula (I).

La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es -C(O)O-etilo (idénticos a las sulfoximas N-protegidas de fórmula (5) mostradas anteriormente), en la que un compuesto de fórmula (3),



20

en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)

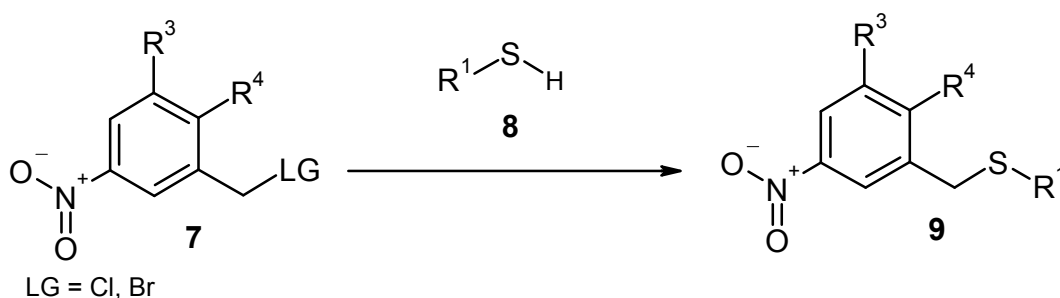


5 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, dando así un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ es -C(O)O-etilo, y los compuestos resultantes (véase sulfoximas N-protegidas de fórmula (5) mostradas anteriormente) se convierten opcionalmente, si son apropiados, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes, a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

10 La reacción de acoplamiento cruzado de un compuesto de fórmula (3) con un compuesto de fórmula (4) se puede realizar mediante una reacción de acoplamiento cruzado C-N catalizada por paladio (para una revisión sobre 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).

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

25 Las anilinas de fórmula (4) pueden prepararse por los siguientes procedimientos: Reacción de cloruros o bromuros de bencilo apropiados de fórmula (7) con tioles apropiados de fórmula (8) en condiciones de medio básico para dar los correspondientes tioéteres de fórmula (9) (véase por ejemplo: Sammond et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).



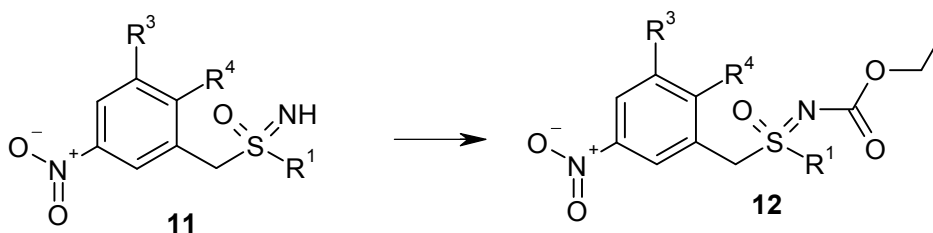
30 La oxidación de tioéteres de fórmula (9) da los correspondientes sulfóxidos de fórmula (10). La oxidación se puede llevar a cabo de manera análoga a los procedimientos conocidos (véase por ejemplo: (a) M. H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M. C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel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



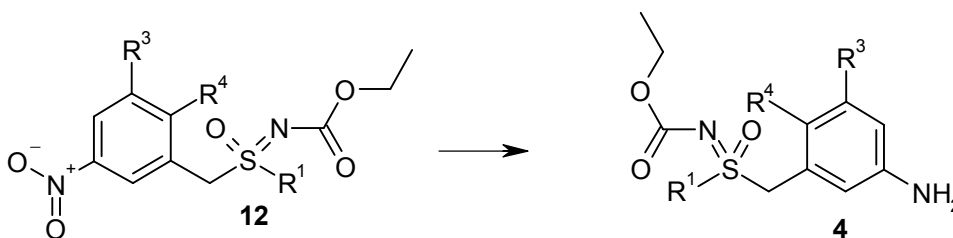
La iminación catalizada por rodio de los sulfóxidos de fórmula (10) seguida de desprotección da las correspondientes sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (11) (véase por ejemplo: Bolm et al, Org. Lett. 2004, 6, 1305).



- 5 La introducción de un grupo protector apropiado permite obtener las sulfoximinas con el N protegido de fórmula (12) (véase por ejemplo: Lücking et al, WO 2005/037800).



- 10 Por último, la reducción del grupo nitro da las anilinas de fórmula (4) deseadas. La reducción se puede realizar de manera análoga a los procedimientos conocidos (véase por ejemplo: (a) Sammond et al; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519; (b) R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989, 411-415).



Los compuestos de fórmula (3) pueden prepararse por reacciones de acoplamiento entre 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1) y compuestos de fórmula (2) catalizadas por paladio (esquema 1).

- 15 Los compuestos con la fórmula general (2) pueden prepararse de manera análoga a los 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 presente documento). Además, se puede obtener comercialmente una amplia variedad de compuestos con la fórmula general (2).

- 20 La reacción de acoplamiento de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina 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) [Pd(PPh₃)₄] o tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃], los ejemplos de catalizadores de Pd (II) son diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio [Pd(dppf)Cl₂] (revisión: D. G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en el presente documento).

- 25 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

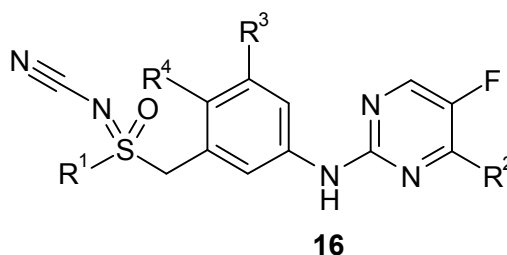
WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en el presente documento).

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

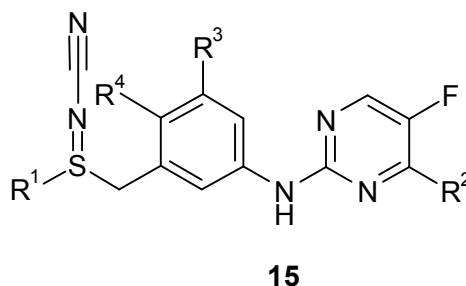
La reacción se lleva a cabo a temperaturas dentro del rango entre la temperatura ambiente ($\approx 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) y el punto de ebullición del disolvente. Aún adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas sobre el punto de ebullición usando tubos presurizados y un horno de microondas. (revisión: D. G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en el presente documento).

La reacción preferentemente se completa después de un tiempo de reacción de entre 1 y 36 horas.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en el que R^5 es un grupo ciano (idéntico a las N-cianosulfoximinas de fórmula (16)),



en cuyo procedimiento, un compuesto de fórmula (15)

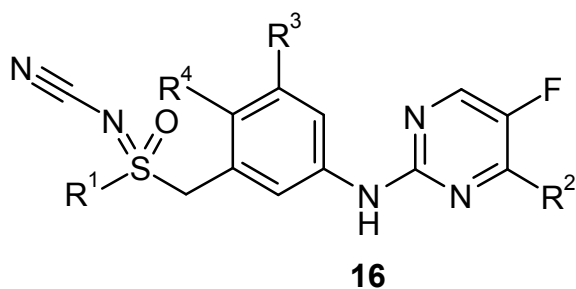


en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se han definido para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se oxida de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, para proveer de esa manera un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R^5 es un grupo ciano, y opcionalmente, si son apropiados, los compuestos que se obtienen como resultado (las N-cianosulfoximinas de fórmula (16) como se mostró anteriormente) se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar los solvatos, sales y/o los solvatos de las sales de los mismos.

Existen múltiples procedimientos para la oxidación de las N-cianosulfiliminas de fórmula (15) a N-cianosulfoximinas de fórmula (16):

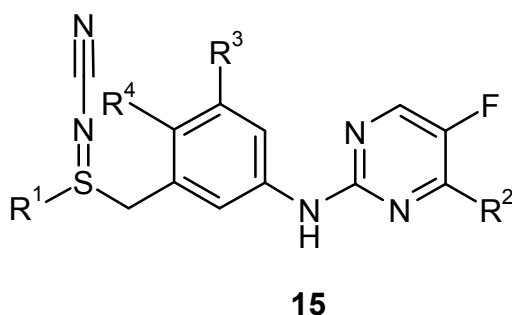
- a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809
- b) J. E. G. Kemp et al, Tet. Lett. 1979, 39, 3785
- c) M. R. Loso et al, publicación de patente de Estados Unidos US2007/0203191
- d) J. M. Babcock, publicación de patente de Estados Unidos US2009/0023782.

La presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general (16)

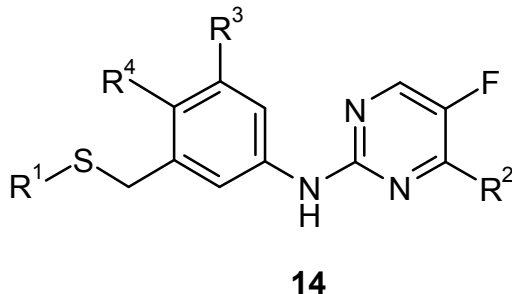


en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definió para los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I).

5 La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (15) de acuerdo con la presente invención,



en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (14)



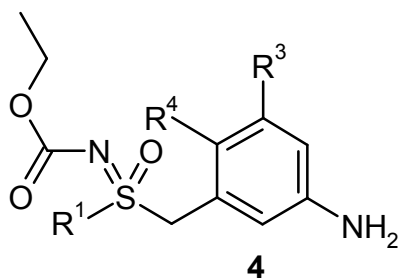
10 en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son según se los definió para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se somete a una iminación del sulfuro de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte, para proveer de esa manera un compuesto de fórmula (15) y, opcionalmente, de ser apropiado, los compuestos que se obtienen como resultado se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos a los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

15 Existen múltiples procedimientos para la iminación de los sulfuros de fórmula (14) para obtener compuestos de fórmula (15):

- a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809,
- b) C. Bolm et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888.
- c) J. M. Babcock, publicación de patente de los EE.UU. US2009/0023782.

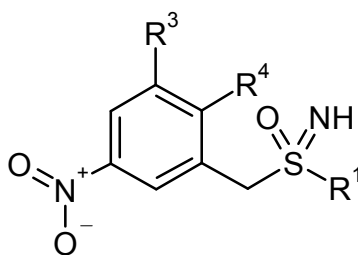
20 Se describe a continuación la preparación de compuestos con la fórmula general (14) en el contexto de la descripción del esquema de síntesis 2.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general (4)



en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con la invención.

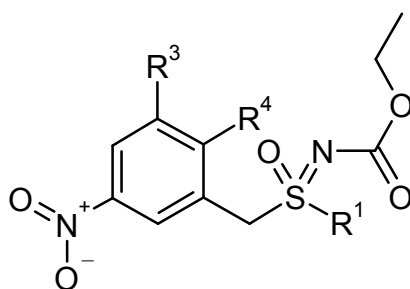
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos con la fórmula general **(11)**



5

en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con la invención.

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



10 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general **(I)** de acuerdo con la invención.

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

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

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

La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a través de su acción como inhibidores de la CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)** y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la CDK9.

20 Además, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una potencia particularmente elevada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (demostrado por un valor reducido de CI₅₀ en el ensayo CDK9/Cic T1).

25 En el contexto de la presente invención, el valor de la CI₅₀ con relación a la CDK9 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección, a continuación. Preferentemente, este valor se determina de acuerdo con el procedimiento 1a ("ensayo CDK9/Cic T1), que se describe en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

Sorprendentemente, fue posible comprobar que los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)** así como sus sales farmacéuticamente aceptables pueden inhibir selectivamente la CDK9, particularmente con relación a otras cinasas de proteínas dependientes de ciclinas, preferentemente en comparación con la CDK2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)** y sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente
5 útiles como inhibidores selectivos de la CDK9.

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

En el contexto de la presente invención, el valor de la CI_{50} sobre la CDK2 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección correspondiente. Preferentemente, este valor se determina de acuerdo con el procedimiento 2 (que es un ensayo para determinar la actividad de una cinasa sobre la CDK2/ciclina E), que se describe en la sección de materiales y procedimientos que se dan más adelante.
10

Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en el arte anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general **(I)** muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de la CDK9 en altas concentraciones de ATP, que se demuestra por su bajo valor CI_{50} en el ensayo de cinasa de alta concentración de ATP CDK9/CicT1. Por lo tanto, dichos compuestos tienen una menor probabilidad de ser excluidos por competición del bolsillo de unión a ATP de la CDK9/CicT1 cinasa debido a la alta concentración intracelular de ATP (R. Copeland *et al.* (2006), Nature Reviews Drug Discovery 5, 730 – 739). De acuerdo con esta propiedad, los compuestos de la presente invención son particularmente capaces de inhibir CDK9/CicT1 en el interior de las células durante un período de tiempo más prolongado en comparación con clásica inhibidores de cinasa que compiten con el ATP. Esto incrementa la eficacia contra las células tumorales en las concentraciones en suero decrecientes mediadas por la eliminación farmacocinética del inhibidor después de la dosificación a un paciente o un animal.
15

En contexto de la presente invención, se puede determinar el valor CI_{50} con respecto a CDK9 en altas concentraciones de ATP por los procedimientos que se describen a continuación en la sección de procedimientos. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b ("ensayo de CDK9/CicT1 cinasa con alta concentración de ATP"). Descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.
20

Además, los compuestos preferidos de la presente invención, que pueden presentar la fórmula **(I)**, muestran una solubilidad en agua a un pH de 6,5 que es sorprendentemente superior a la de los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.
25

En el contexto de la presente invención, la solubilidad en agua a un pH de 6,5 preferentemente se determina de acuerdo con el Procedimiento 4 ("Ensayo para determinar la solubilidad en un frasco con agitación en equilibrio"), descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.
30

Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula **(I)** median una actividad antiproliferativa sorprendentemente fuerte en líneas celulares de tumores tales como HeLa. En el contexto de la presente invención, los valores CI_{50} de los compuestos con respecto a esta línea de células se determinan preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 3. ("ensayo de proliferación ") descrito en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.
35

Además, los compuestos preferido de la presente invención de acuerdo con la fórmula **(I)**, no producen una inhibición significativa de las anhidrasas carbónicas 1 y 2 (ya que presentan CI_{50} con valores superiores a 10 μ M), por lo que muestran un perfil de efectos colaterales superior al de los inhibidores de las CDK que contienen grupos sulfonamida que se describen en los antecedentes técnicos, que inhiben notablemente las anhidrasas carbónicas 1 y 2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de las anhidrasas carbónicas 1 y 2 preferentemente se determina de acuerdo con el Procedimiento 5 ("ensayo de las anhidrasas carbónicas"), descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.
40

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención, que presentan la fórmula general **(I)**, en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, preferentemente de aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y más preferentemente de los trastornos hiperproliferativos.
45

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir la actividad o la expresión de la CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula **(I)** sean agentes terapéuticos valiosos. De esta manera, en otra realización, en la presente invención se provee un procedimiento para tratar aquellos trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 o que están mediados por dicha actividad en un paciente que lo necesita, que comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)** como los que se definieron con anterioridad. En determinadas formas de realización, los trastornos que están relacionados con la actividad de la CDK9 son trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente son trastornos hiperproliferativos, y más particularmente son cánceres.
50
55

El término "tratar" o "tratamiento" como se indica a lo largo de todo este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, a la gestión o el cuidado de un sujeto, en el contexto del combate, el alivio, la reducción o la mejora de una afección, de una enfermedad o de un trastorno, que puede ser un carcinoma.
60

- El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación o un trastorno asociado a una muerte celular programada (una apoptosis) reducida o insuficiente, y también abarcan aquellos organismos que podrían beneficiarse con la administración de un compuesto de acuerdo con la invención. Estos organismos pueden ser seres humanos o animales no humanos. En particular, los sujetos humanos pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación de las células o un estado asociado como los que se describen en la presente, o bien pueden hallarse en riesgo de contraerlo. El término "animales no humanos" abarca los vertebrados, por ejemplo, los animales mamíferos, tales como los primates no humanos, las ovejas, las vacas, los perros, los gatos y los roedores, por ejemplo, los ratones, así como los animales no mamíferos, tales como las aves, particularmente los pollos, los anfibios, los reptiles y otros.
- 5
- 10 La expresión "trastornos relacionados con la CDK9 o mediados por ella" abarca aquellas enfermedades que están asociadas a la actividad de la CDK9 o aquellas enfermedades en las que participa la actividad de la CDK9, lo que abarca, por ejemplo, la hiperactividad de la CDK9, así como las afecciones que puedan estar presentes en combinación con estas enfermedades. Los ejemplos los trastornos que están relacionados con la CDK9 o que están mediados por ella abarcan los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de mutaciones en los genes que regulan la actividad de la CDK9, tales como LARP7, los genes de las proteínas HEXIM1 y 2 o el ARNnp 7sk, los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de la CDK9/ciclina T y la ARN polimerasa II por proteínas de origen viral, tales como la proteína Tat del VIH o la proteína Tax del HTLV, y los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de diversas vías de señalización mitogénicas.
- 15
- 20 La expresión "hiperactividad de la CDK9" hace referencia a una actividad enzimática de la CDK9 que se encuentra incrementada en comparación con la de las células normales no enfermas. También puede hacer referencia a una actividad de la CDK9 incrementada que da como resultado una proliferación indeseable de las células o una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Esta hiperactividad puede originarse en diversas mutaciones que provocan una activación constitutiva de la CDK9.
- 25 La expresión "trastorno hiperproliferativo" abarca aquellos trastornos en los que hay una proliferación indeseable o descontrolada de las células, lo que incluye aquellos trastornos en los que hay una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir o controlar (entre otras acciones) la división de las células y/o para producir la apoptosis. Un procedimiento posible puede comprender administrarle al sujeto que lo necesita, que puede ser un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o de una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno en cuestión.
- 30
- En el contexto de esta invención, los trastornos hiperproliferativos incluyen, sin limitaciones, la psoriasis, los queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, la endometriosis, los trastornos en el esqueleto, los trastornos relacionados con la angiogénesis o con la proliferación de los vasos sanguíneos, la hipertensión pulmonar, los trastornos fibróticos, los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, los pólipos en el colon, la enfermedad poliquística de los riñones, la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y los tumores sólidos, tales como el cáncer de mama, el cáncer del tracto respiratorio, el cáncer de cerebro, el cáncer de los órganos reproductivos, el cáncer del tracto digestivo, el cáncer del tracto urinario, el cáncer de los ojos, el cáncer de hígado, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de tiroides, el cáncer de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también abarcan los linfomas, los sarcomas y las leucemias.
- 35
- Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, sin limitaciones, los carcinomas invasivos de los conductos, los carcinomas invasivos de los lóbulos, los carcinomas *in situ* de los conductos, los carcinomas *in situ* de los lóbulos y los carcinomas en las mamas de los caninos o de los felinos.
- 40
- 45 Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células pulmonares pequeñas o no pequeñas, así como los adenomas bronquiales, los blastomas pleuropulmonares y los mesoteliomas. Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones, los gliomas en el tallo cerebral o en el hipotálamo, los astrocitomas cerebelares o cerebrales, los glioblastomas, los meduloblastomas, los ependimomas y los tumores en el neuroectodermo o en la glándula pineal.
- 50 Los tumores en los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de próstata y el de testículo.
- Los tumores en los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de endometrio, el de cuello uterino, el de ovario, el de vagina, el de vulva y los sarcomas en el útero.
- 55 Los tumores en el tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, el cáncer de ano, el colon, el colorrectal, el esófago, el de vesícula biliar, el de estómago, el de páncreas, el de recto, el del intestino delgado, el de las glándulas salivales, los adenocarcinomas en las glándulas anales y los tumores en los mastocitos.
- Los tumores en el tracto urinario incluyen, sin limitaciones, el cáncer de vejiga, el de pene, el de riñón, el de la pelvis renal, el de uréter, el de uretra y los papilares hereditarios y esporádicos en los riñones.

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

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, sin limitaciones, los carcinomas hepatocelulares (los carcinomas en las células del hígado, con o sin variantes fibrolamelares), los colangiocarcinomas (carcinomas en los conductos biliares del hígado) y los colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

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

- 10 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, sin limitaciones, el cáncer de laringe, el de hipofaringe, el de nasofaringe, el de orofaringe, el en los labios y en la cavidad oral, los cánceres que afectan a las células escamosas. Melanomas orales. Los linfomas incluyen, sin limitaciones, los linfomas relacionados con el SIDA, los linfomas no Hodgkin, los linfomas cutáneos que afectan a las células T, los linfomas de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y los linfomas en el sistema nervioso central.

- 15 Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, los sarcomas en los tejidos blandos, los osteosarcomas, los histiocitomas fibrosos malignos, los linfosarcomas, los rhabdomyosarcomas, las histiocitosis malignas, los fibrosarcomas, los hemangiosarcomas, los hemangiopericitomas y los leiomyosarcomas.

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

- 20 Con los compuestos y los procedimientos de la presente invención, pueden tratarse trastornos fibróticos relacionados con la proliferación, es decir, determinados trastornos que se caracterizan por la formación de matrices extracelulares anormales, que incluyen la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis, la restenosis, la cirrosis hepática y los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, que abarcan enfermedades renales como la glomerulonefritis, la nefropatía diabética, la nefrosclerosis maligna, los síndromes asociados a la microangiopatía trombotica, el rechazo de trasplantes y las glomerulopatías.

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

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

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

- 35 En otro aspecto de la presente invención, los compuestos de acuerdo con la invención se usan en un procedimiento para prevenir y/o tratar enfermedades infecciosas, particularmente enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, que pueden ser enfermedades oportunistas, pueden ser provocadas por retrovirus, por hepadnavirus, por virus del herpes, por flavivirus y/o por adenovirus. En otra realización preferida de este procedimiento, los retrovirus se seleccionan entre los lentivirus y los oncorretrovirus, y en la que los lentivirus pueden seleccionarse del grupo que comprende el VIH-1, el VIH-2, el FIV, el BIV, los SIV, el SHIV, el CAEV, el VMV y el EIAV, y preferentemente se seleccionan entre el VIH-1 y el VIH-2, y en los que los oncorretrovirus pueden seleccionarse del grupo del HTLV-I, el HTLV-II y el BLV. En otra realización preferida de este procedimiento, los hepadnavirus se seleccionan entre el HBV, el GSHV y el WHV, y preferentemente son el HBV. Los virus del herpes pueden seleccionarse del grupo del HSV I, el HSV II, el EBV, el VZV, el HCMV y el HHV 8, y preferentemente son el HCMV. Los flavivirus pueden seleccionarse entre el HCV, el virus del Nilo occidental y el virus de la fiebre amarilla.

- 50 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina estable, la angina inestable, la angina de pecho, el edema angioneurótico, la estenosis en la válvula aórtica, los aneurismas aórticos, las arritmias, la displasia arritmogénica en el ventrículo derecho, la arteriosclerosis, las deformaciones arteriovenosas, la fibrilación atrial, el síndrome de Behcet, la bradicardia, las oclusiones cardíacas, la cardiomiálgia, la cardiomiopatía congestiva, la cardiomiopatía hipertrofica, la cardiomiopatía restrictiva, la estenosis en la carótida, las hemorragias en el cerebro, el síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, el complejo de Eisenmenger, las embolias debidas al colesterol, la endocarditis de origen bacteriano, la displasia fibromuscular, los defectos congénitos en el corazón, las enfermedades en el corazón, la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades en las válvulas del corazón, los ataques cardíacos, los hematomas epidurales, los hematomas subdurales, la enfermedad de Hippel-Lindau, la hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el síndrome hipoplástico

5 en el ventrículo izquierdo del corazón, la hipotensión, la claudicación intermitente, la enfermedad isquémica del corazón, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome medular lateral, el prolapso de la válvula mitral con un intervalo QT largo, la enfermedad de Moyamoya, el síndrome de los nodos linfáticos mucocutáneos, el infarto de miocardio, las isquemias en el miocardio, la miocarditis, la pericarditis, las enfermedades en los vasos periféricos, la flebitis, la poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Sneddon, la estenosis, el síndrome de la vena cava superior, el síndrome X, la taquicardia, la arteritis de Takayasu, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la telangiectasia, la arteritis temporal, la tetralogía de Fallot, la tromboangiitis obliterante, la trombosis, la tromboembolia, la atresia en la válvula tricúspide, las várices en las venas, las enfermedades en los vasos, la vasculitis, el vasoespasmo, la fibrilación ventricular, el síndrome de Williams, las úlceras en las piernas, las trombosis en las venas profundas o el síndrome de Wolff-Parkinson-White. Los preferidos son la hipertrofia cardiaca, la enfermedad cardiaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina, la angina de pecho, las arritmias, las enfermedades cardiovasculares, las cardiomiopatías, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la restenosis, la estenosis, la trombosis o la arteriosclerosis.

15 Un objeto adicional de la presente invención de fórmula general (I), de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos anteriormente mencionados.

Un objeto adicional de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para tratar y/o prevenir los trastornos anteriormente mencionados.

20 Un objeto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas cervicales, que incluyen carcinomas cervicales humanos con resistencia a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovarios.

25 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir diversos trastornos, particularmente los trastornos anteriormente mencionados.

30 Un objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la 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 pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas cervicales, que incluyen carcinomas cervicales humanos con resistencia a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovarios.

Un objeto adicional de la presente invención es un compuesto para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, particularmente los trastornos anteriormente mencionados, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Un objeto preferido de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas cervicales, que incluyen carcinomas cervicales humanos con resistencia a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovarios.

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

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

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

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

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

55

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

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

En particular, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinaciones únicas o separadas con otros agentes antitumorales, que pueden ser agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antitumorales de origen vegetal, agentes que pueden usarse en terapias hormonales, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de la camptotecina, inhibidores de cinasas, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones, modificadores de las respuestas biológicas, compuestos antiangiogénicos u otros fármacos antitumorales. Con relación a lo anterior, a continuación se provee una lista no limitativa de diversos ejemplos de agentes secundarios que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención.

- Los agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, los N-óxidos de mostazas de nitrógeno, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el tiotepa, la ranimustina, la nimustina, la temozolomida, la altretamina, la apaziquona, la brostalicina, la bendamustina, la carmustina, la estramustina, la fotemustina, la glufosfamida, la mafosfamida, la bendamustina y el mitolactol; compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, sin limitaciones, el cisplatino, el carboplatino, el eptaplatino, el lobaplatino, el nedaplatino, el oxaliplatino y el satraplatino;
- Los antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, el metotrexato, los ribósidos de 6-mercaptopurinas, la mercaptopurina, el 5-fluorouracilo, que puede usarse solo o en combinación con leucovorina, el tegafur, la doxifluridina, el carmofur, la citarabina, el octofosfato de citarabina, la enocitabina, la gemcitabina, la fludarabina, la 5-azacitidina, la capecitabina, la cladribina, la clofarabina, la decitabina, la eflornitina, la etinilcicidina, el arabinósido de citosina, la hidroxiaurea, el melfalán, la nelarabina, el nolatrexed, la ocfosfita, el premetrexed de sodio, la pentostatina, el pelitrexol, el raltitrexed, la triapina, el trimetrexato, la vidarabina, la vincristina y la vinorelbina;
- Los agentes de terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, el exemestano, el lupron, el anastrozol, el doxercalciferol, el fadrozol, el formestano, los inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, los inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa, tales como el acetato de abiraterona, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como el finasteride y el epristeride, los antiestrógenos, tales como el citrato de tamoxifeno y el fulvestrant, el trelstar, el toremifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno, el letrozol, los antiandrógenos, tales como la bicalutamida, la flutamida, la mifepristona, la nilutamida y el casodex, las antiprogesteronas y combinaciones de los mismos;
- Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis, por ejemplo, las epotilonas, tales como la sagopilona, la ixabepilona o la epotilona B, la vinblastina, la vinflunina, el docetaxel y el paclitaxel;
- Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, la aclarubicina, la doxorubicina, el amonafide, el belotecano, la camptotecina, la 10-hidroxycamptotecina, la 9-aminocamptotecina, el diflomotecano, el irinotecano, el topotecano, la edotecarina, la epimbicina, el etopósido, el exatecano, el gimatecano, el lurtotecano, la mitoxantrona, la pirambicina, la pixantrona, el rubitecano, el sobuzoxano, el taflopósido y combinaciones de los mismos;
- Los agentes que actúan sobre el sistema inmune incluyen los interferones, tales como el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a y el interferón gamma-n1, y otros agentes para potenciar el sistema inmune, tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, el filgrastim, el lentinano, el sizofilano, TeraCys, el ubenimex, la aldesleuquina, el alemtuzumab, BAM-002, la dacarbazina, el dacizumab, la denileuquina, el gemtuzumab, la ozogamicina, el ibritumomab, el imiquimod, el lenograstim, la vacuna contra los melanomas de Corixa, la vacuna contra los melanomas de Merial, el molgramostim, el sargramostim, la tasonermina, la tecleuquina, la timalasina, el tositumomab, la vimlizina, el epratuzumab, el mitumomab, el oregovomab, el pentumomab y Provenge; vacuna contra el melanoma Merial
- Los modificadores de las respuestas biológicas son agentes con que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células que constituyen los tejidos, en cuyo caso pueden conferirles actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, la krestina, el lentinano, el sizofirano, el picibanil, ProMune y el ubenimex;

- 5 • Los compuestos antiangiogénicos incluyen, sin limitaciones, la acitretina, el aflibercept, la angiostatina, la aplidina, el asentar, el axitinib, la recentina, el bevacizumab, el brivanib, el alaninat, el cilengtide, la combretastatina, DAST, la endostatina, el fenretinide, la halofuginona, el pazopanib, el ranibizumab, el rebimastat, el removab, el revlimid, el sorafenib, el vatalanib, la escualamina, el sunitinib, el telatinib, la talidomida, la ukraina y la vitaxina;
- Los anticuerpos incluyen, sin limitaciones, el trastuzumab, el cetuximab, el bevacizumab, el rituximab, el ticilimumab, el ipilimumab, el lumiliximab, el catumaxomab, el atacicept, el oregovomab y el alemtuzumab;
- Los inhibidores del VEGF incluyen, por ejemplo, el sorafenib, DAST, el bevacizumab, el sunitinib, la recentina, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el brivanib, el alaninato, el vatalanib, el pazopanib, el ranibizumab; Paladio
- 10 • Los inhibidores del EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib y Zactima.
- Los inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, el lapatinib, el tratuzumab y el pertuzumab.
- Los inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, el temsirolimus, el sirolimus, la rapamicina y el everolimus.
- Inhibidores de c-Met;
- 15 • Inhibidores de PI3K e inhibidores de AKT;
- Inhibidores de las CDK, tales como la roscovitina y el flavopiridol;
- Los inhibidores de los puntos de verificación en el ensamblaje de los husos y los agentes antimitóticos dirigidos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la PLK, los inhibidores de Aurora (por ejemplo, la hesperadina), los inhibidores de las cinasas que se encuentran en los puntos de verificación y los inhibidores de KSP;
- 20 • Los inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, el panobinostat, el vorinostat, MS275, el belinostat y LBH589.
- Inhibidores de HSP90 y de HSP70;
- Inhibidores de los proteasomas, tales como el bortezomib y el carfilzomib;
- Los inhibidores de las cinasas de serina y treonina que incluyen inhibidores de la MEK (tales como por ejemplo RDEA 119) y los inhibidores de Raf, tales como el sorafenib;
- 25 • Los inhibidores de la farnesil transferasa tales como, por ejemplo, el tipifarnib;
- Los inhibidores de las cinasas de tirosina que incluyen, por ejemplo, el dasatinib, el nilotibib, DAST, el bosutinib, el sorafenib, el bevacizumab, el sunitinib, AZD2171, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el mesilato de imatinib, el brivanib, el alaninato, el pazopanib, el ranibizumab, el vatalanib, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib, el lapatinib, el tratuzumab, el pertuzumab, los inhibidores de c-Kit, paladios y el masitinib;
- 30 • Agonistas de los receptores de la vitamina D;
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como, el obatoclax, el oblimersen de sodio y el gosipol;
- Los antagonistas del conjunto de receptores que participan en la diferenciación 20 tales como, el rituximab;
- Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo la gemcitabina;
- Los agonistas del receptor de los ligandos que inducen apoptosis 1 tales como, por ejemplo el mapatumumab;
- 35 • Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, el xaliprode, el clorhidrato de palonosetrona, el granisetron, el zindol y AB-1001;
- Los inhibidores de las integrinas que incluyen los inhibidores de la integrina alfa 5-beta 1, tales como por ejemplo E7820, JSM 6425, el volociximab, y la endostatina;
- 40 • Los antagonistas de los receptores de andrógenos que incluyen, por ejemplo, el decanoato de nandrolona, la fluoximesterona, Android, Prost-aid, la andromustina, la bicalutamida, la flutamida, la apociproterona, la apoflutamida, el acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, el acetato de ciproterona y la nilutamida;
- Los inhibidores de la aromatasa tales como, por ejemplo, el anastrozol, el letrozol, la testolactona, el exemestano, la aminoglutetimida y el formestano;
- Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz;

- Otros agentes anticancerosos que incluyen, por ejemplo, la alitretinoína, el ampligén, el atrasentán, el bexaroteno, el bortezomib, el bosentán, el calcitriol, el exisulind, la fotemustina, el ácido ibandrónico, la miltefosina, la mitoxantrona, la l-asparaginasa, la procarbazona, la dacarbazina, la hidroxycarbamida, la pegaspargasa, la pentostatina, el tazaroteno, el velcade, el nitrato de galio, la canfosfamida, la darinaparsina y la tretinoína;

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

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

- (1) La producción de una eficacia superior en la reducción del crecimiento de los tumores, o incluso la eliminación de los tumores, en comparación con la administración de cualquiera de los agentes por separado.
- (2) Proporcionar la administración de cantidades menores de los agentes quimioterapéuticos administrados.
- (3) La puesta en práctica de un tratamiento quimioterapéutico que pueda ser bien tolerado por el paciente, con menos complicaciones farmacológicas que las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado o con cualquier otra combinación.
- (4) La obtención de un espectro de tratamiento del cáncer más amplio en los mamíferos, especialmente en los seres humanos.
- (5) La obtención de una frecuencia de respuesta más elevada entre los pacientes tratados.
- (6) La obtención de una supervivencia más prolongada entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales.
- (7) La demora del progreso de los tumores.
- (8) La obtención de una eficacia y una tolerabilidad a la menos tan buena como las que podrían obtenerse con cualquiera de los agentes por separado, o en comparación con cualquier otra combinación posible.

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

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

Para estas vías de administración, es posible administrar los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de aplicación apropiadas.

Para una administración oral, pueden emplearse formas de administración adecuadas como las que se describen en los antecedentes técnicos, con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse rápidamente, de manera directa y/o en formas modificadas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas cristalinas, amorfas y/o disueltas, por ejemplo, en forma de comprimidos, que pueden descomponerse rápidamente en la cavidad oral (pueden estar recubiertas o sin recubrir, por ejemplo los comprimidos proporcionan recubrimientos entéricos, con los cuales puede efectuarse una administración demorada, o pueden ser recubrimientos insolubles, con los cuales puede controlarse la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención), películas, que pueden estar combinadas con obleas o liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

Puede recurrirse a una administración parenteral sin un paso de absorción (por ejemplo administración intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal e intralumbal) o con pasos de absorción (por ejemplo administración intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea e intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen las preparaciones inyectables y las infusiones en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales/soluciones/atomizaciones, comprimidos para administrarse por vía por lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos o los oídos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como parches, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes o estents.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse las formas de administración indicadas. Esto tiene lugar de una manera conocida por sí misma mezclando adyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, los vehículos (por ejemplo, la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los disolventes (por ejemplo, los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes o los agentes humectantes (por ejemplo, el dodecil sulfato de sodio o el oleato de polioxisorbitan), los aglutinantes (por ejemplo, la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (por ejemplo, la albúmina), los estabilizadores

(por ejemplo, los antioxidantes, tales como el ácido ascórbico), los colorantes (por ejemplo, los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro) y los agentes para enmascarar el sabor y/o el aroma.

5 La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente junto con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados, y su uso en las aplicaciones mencionados anteriormente.

Cuando los compuestos de la presente invención han de ser administrados en forma de fármacos en los seres humanos o en los animales, es posible usarlos por sí solos o en forma de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden contener, por ejemplo, entre 0,1 % y 99,5 % (más preferentemente entre 0,5 % y 90 %) del principio activo en combinación con uno o más adyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.

10 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de acuerdo con la 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 los expertos en la materia.

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

Materiales y procedimientos

20 Los datos porcentuales en las siguientes pruebas y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario; las partes son partes en peso. Las proporciones entre los disolventes, proporciones de las diluciones y los datos de concentración de las soluciones líquido/líquido están basadas en el volumen.

Los compuestos se probaron en ensayos biológicos específicos, en una o más veces. Cuando se probó más de una vez, los datos informados son los valores promedio o los valores de la mediana, en los que

- El valor promedio, que también se conoce como la media aritmética, es la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de análisis realizados.
- 25 • El valor de la mediana es el valor del medio en el grupo de los valores ordenados de manera ascendente o descendiente. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si la cantidad de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

30 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores de la mediana, que se calcularon sobre la base de los datos que se obtuvieron cuando se analizó cada lote de compuestos.

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

1a. Ensayo de la actividad de la cinasa con la CDK9/Cic T1

35 La actividad de inhibición de la CDK9/Cic T1 de los compuestos de la presente invención se determinó usando el ensayo basado en la TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos.

Se adquirió una CDK9 y una Cic T1 humanas completas y marcadas con His, que habían sido expresadas en células de insectos y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con Ni-NTA, en Invitrogen (cat. n.º PV4131). Como sustrato para la reacción con la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), también se añadieron 2 µl de una solución de la CDK9/Cic T1 en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22 °C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la cinasa. Después, la reacción con la cinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22 °C durante un período de 25 minutos. La concentración de la CDK9/Cic T1 se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 1 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y

un anticuerpo del tipo de la IgG marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

5 La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0 %, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100 %. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la CI_{50} se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

1b. Ensayo de cinasa con alta concentración de ATP CDK9/Cic T1

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

Se adquirieron CDK9 y CycT1 humanas recombinantes de longitud completa marcadas con His, expresadas en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad con Ni-NTA, de Invitrogen (Cat. No PV4131). Como sustrato para la reacción de la cinasa se utilizó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-terminal en forma de amida) que se puede adquirir por ejemplo de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos, de poco volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en solución amortiguadora de pH acuosa de ensayo [Tris/HCl 50 mM a pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, 0,01 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción de la cinasa. Después se inició la reacción de la cinasa por agregado de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 2 mM) y sustrato (1,67 µM => la concentración final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en solución amortiguadora de pH de ensayo y la mezcla que se obtuvo como resultado se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. Se ajustó la concentración de CDK9/CycT1 dependiendo de la actividad del lote de enzima y se seleccionó apropiadamente como para realizar el ensayo en el rango lineal, las concentraciones típicas se encontraron en el rango de los 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo por agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección por TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Farmingen [n.º 558389] y anticuerpo IgG anti-ratón marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, producto no. AD0077]) en un solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina de suero bovino al 0,2 % (peso en volumen) en HEPES/NaOH 100 mM a pH 7,0).

La mezcla que se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Después se evaluó la cantidad de sustrato fosforilado por medición de la transferencia de la energía de resonancia del Eu-quelado al estreptavidina-XL. De esa manera, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de una excitación a 350 nm en una lectora de HTRF, por ejemplo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se probaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, preparando la serie de dilución por separado antes del ensayo a nivel de las soluciones en DMSO concentradas 100 veces por diluciones en serie 1:3,4) con valores duplicados para cada concentración y los valores CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

55 2. Ensayo de la actividad de la cinasa con la CDK2/Cic E

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

Se adquirieron proteínas de fusión recombinantes que comprendían la GST y la CDK2 humana y la GST y la ciclina E humana, que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y purificadas por medio de una

cromatografía de afinidad con glutatión y sefarosa, en ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción con la cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

5 En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), también se añadieron 2 µl de una solución del complejo de la CDK2 y la ciclina E en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22 °C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la cinasa. Después, la reacción con la cinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22 °C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK2 y la ciclina E se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un rango lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo del tipo de la IgG marcado LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C durante 1 hora para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0 %, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100 %. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la Cl₅₀ se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando un software propio.

3. Ensayo de proliferación

Se sembraron células tumorales humanas cultivadas (HeLa, células de cervical humano tumor, ATCC CCL-2; de las líneas NCI-H460, que es una línea de células de un carcinoma de las células pulmonares no pequeñas humanas, ATCC HTB-177, A2780, células de carcinoma de ovarios humano, ECACC # 93112519; DU145, que es una línea de células de un carcinoma de próstata humana independiente de hormonas, ATCC HTB-81, HeLa-MaTu-ADR, que es una línea de células de un carcinoma de próstata humana resistente a múltiples fármacos de EPO-GmbH, Berlín, Caco-2, que es una línea de células de un carcinoma de colorrectal humano, ATCC HTB-37, B16F10, que es una línea de células de un melanoma de ratón, ATCC CRL-6475), en una densidad de 5000 células/pocillo (para las líneas DU145 y HeLa-MaTu-ADR), 3000 células/pocillo (para las líneas NCI-H460, HeLa), 2.500 células/pocillo (A2780), 1500 células/pocillo (para la línea Caco-2) o 1000 células/pocillo (para la línea B16F10), en una placa de microtitulación de 96 pocillos, en 200 µl del medio de cultivo respectivo, con la adición de 10 % de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa equivalente a 0 %) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue cambiado por un medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se añadieron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 µM y un intervalo de entre 0,001 y 10 µM; la concentración final del disolvente, el sulfóxido de dimetilo, fue de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino, para lo cual las células se fijaron agregando 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 %, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristalino al 0,1 % (con un pH de 3,0). Después de someter las células coloreadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiendo los valores medidos a una normalización en función de la extinción en la placa de control equivalente a 0 % y la extinción en las células sin tratar (0 µM), equivalente a 100 %. Los valores de la Cl₅₀ (concentración inhibitoria para un efecto del 50 % del máximo) se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros.

4. Ensayo para determinar la solubilidad en un frasco con agitación en equilibrio

La solubilidad termodinámica de los compuestos en agua se determinó a través de un ensayo en un frasco con agitación en equilibrio (véase, por ejemplo, E. H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Se preparó una solución saturada de la droga y se la agitó durante 24 horas para asegurar que se hubiera alcanzado el equilibrio. Se centrifugó la solución para eliminar la fracción insoluble y se determinó la concentración del compuesto en la solución usando una curva de calibración de referencia. Para preparar las muestras, se pesaron 2 mg del compuesto sólido en un recipiente de vidrio de 4 ml y se añadió 1 ml de un amortiguador de fosfato con un pH de 6,5. Las suspensiones se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente, después de lo cual se realizó una centrifugación. Para preparar las muestras para la calibración de referencia, se disolvieron 2 mg de las muestras sólidas en 30 ml de acetonitrilo. Después de someter las soluciones a una sonicación, se las diluyó con agua hasta 50 ml. Las muestras y las referencias se cuantificaron por medio de una HPLC con una detección UV. Con cada muestra, se analizaron dos volúmenes de inyección (5 y 50 µl) por triplicado. Con las referencias, se analizaron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl).

Condiciones cromatográficas:

15 Columna HPLC: Xterra EM C18, de 2,5 µm, 4,6 x 30 mm
 Volumen de inyección: Muestra: 3x5 µl y 3x50 µl
 Estándar: 5 µl, 10 µl, 20 µl
 Caudal: 1,5 ml/min
 Fase Móvil: gradiente ácido:

20 A: Agua/TFA al 0,01 %
 B: Acetonitrilo/TFA al 0,01 %
 0 min→ A al 95 % B al 5 %
 0-3 min→A al 35 % B al 65 %, gradiente lineal
 3-5 min→A al 35 % B al 65 %, isocrático

25 5-6 min→A al 95 % B al 5 %, isocrático

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

Las áreas de las inyecciones de las muestras y de las referencias y el valor de la solubilidad (que se expresa en mg/l) se calcularon usando un software apropiado para la HPLC (Waters Empower 2 FR).

5. Ensayo de la anhidrasa carbónica

30 Este ensayo se basa en la hidrólisis del acetato de 4-nitrofenilo por las anhidrasas carbónicas (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), con la determinación fotométrica subsiguiente del producto coloreado, el 4-nitrofenolato, a 400 nm, que puede realizarse con un espectrofotómetro de 96 canales.

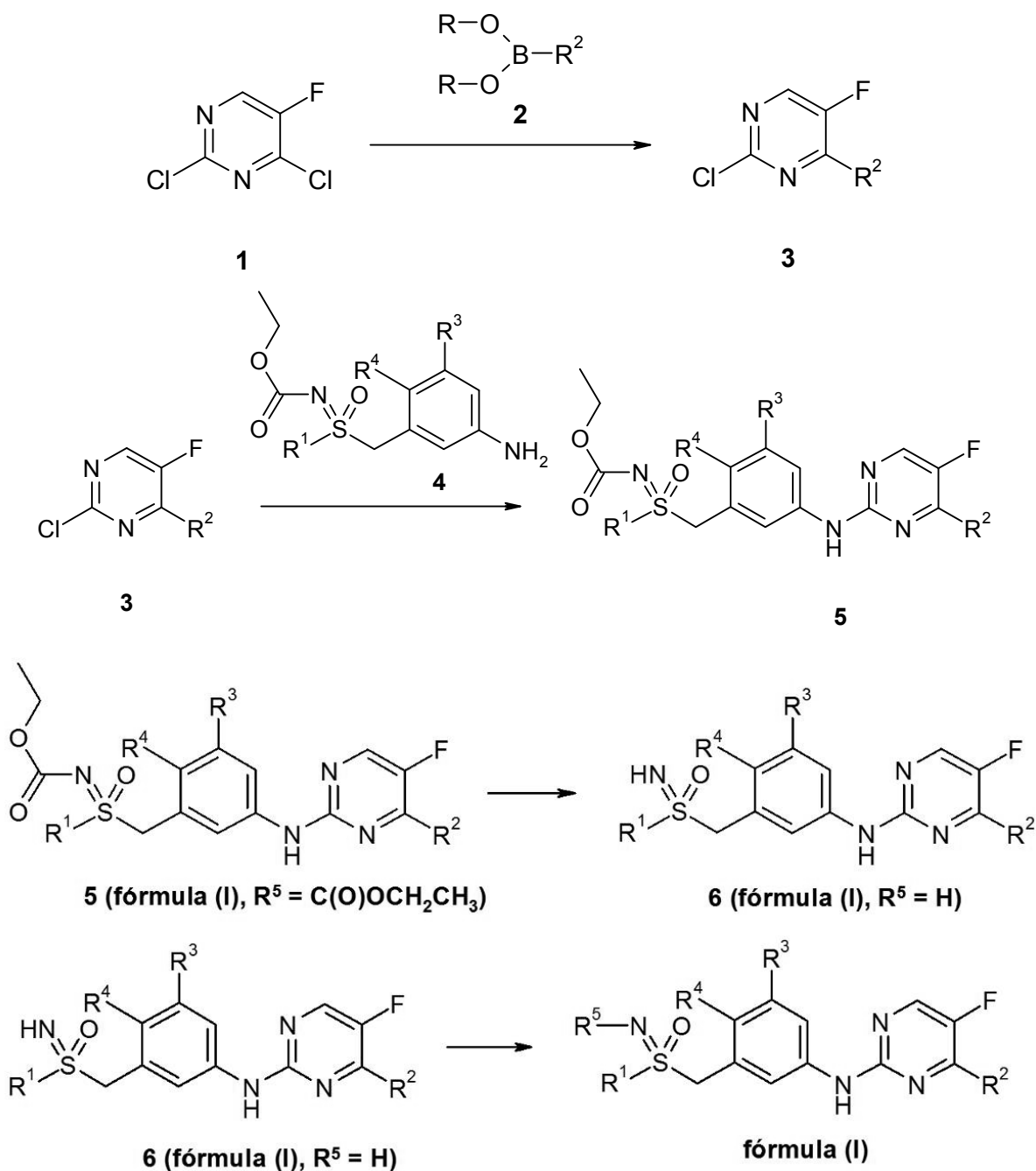
Se pipetearon por cuadruplicado 2 µl de los compuestos de prueba disueltos en DMSO (en una dilución de 1 en 100), en una concentración final de entre 0,03 y 10 micromol/l, en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos que contenían el disolvente pero no los compuestos de prueba se usaron como controles de referencia (se usaron pocillos sin anhidrasas carbónicas para determinar los valores en ausencia de enzimas y pocillos con anhidrasas carbónicas para determinar la actividad de las enzimas no inhibidas).

Se pipetearon 188 µl del amortiguador del ensayo (que comprendía 10 milimol/l de Tris/HCl, pH 7,4, y 80 milimol/l de NaCl), con 3 unidades/pocillo de la anhidrasa carbónica 1 (es decir, la anhidrasa carbónica humana 1, de Sigma, n.º C4396) o sin ella, con el objeto de determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica 1, o 3 unidades/pocillo de la anhidrasa carbónica 2 (es decir, la anhidrasa carbónica humana 1, de Sigma, n.º C6165), con el objeto de determinar la inhibición de la anhidrasa carbónica 2, en los pocillos de una placa de microtitulación. La reacción enzimática se inició agregando 10 µl de una solución del sustrato (que comprendió 1 milimol/l de acetato de 4-nitrofenilo (de Fluka, n.º 4602) disuelto en acetonitrilo anhidro (con una concentración final del sustrato de 50 micromol/l). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La absorción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 400 nm. La inhibición de las enzimas se calculó después de someter los valores obtenidos a una normalización basada en la absorción en los pocillos sin las enzimas (que representó una inhibición de 100 %) y en la absorción en los pocillos con las enzimas no inhibidas (que representó una inhibición de 0 %). Los valores de la CI_{50} se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando el software propio de la compañía.

Ejemplos Preparativos

Síntesis de compuestos

Las síntesis de las novedosas 5-fluoro-pirimidinas disustituidas de la invención acuerdo con la presente invención se llevan a cabo preferentemente de acuerdo con los esquemas 1 y 2 a continuación:



Esquema 1

- 5 En el primer paso se hace reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**1**) con un derivado de ácido borónico R²-B(O)₂ de fórmula (**2**) para dar un compuesto de fórmula (**3**). El derivado de ácido borónico (**2**) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico (R = -CH(CH₃)₂), preferentemente un éster derivado de pinacol, en el que el intermedio ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).
- 10 La reacción de acoplamiento se cataliza por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd (0) como *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio (0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃], o por catalizadores de Pd (II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio [Pd(dppf)Cl₂].
- 15 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 en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

En el segundo paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (**3**) con una anilina apropiada de fórmula (**4**) para dar el correspondiente producto del acoplamiento cruzado de fórmula (**5**). Los compuestos de fórmula (**5**) pueden

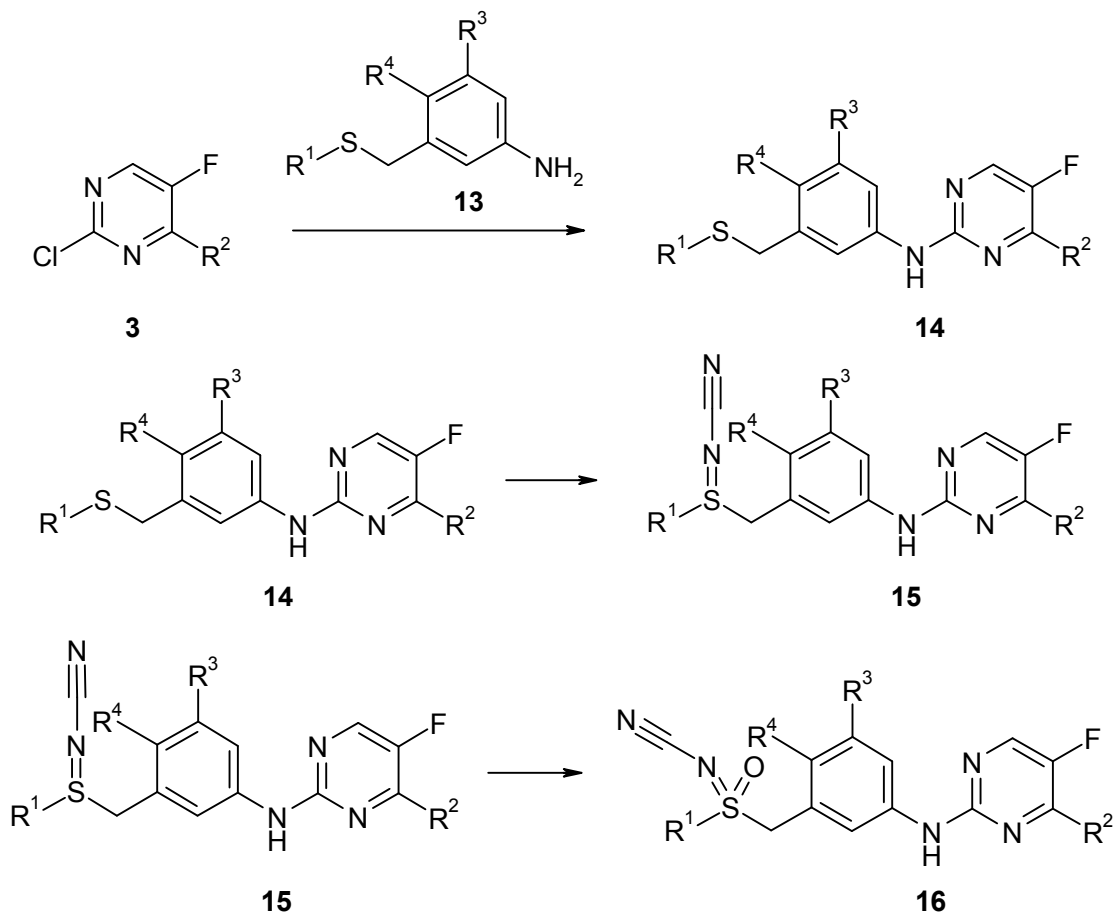
prepararse por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio (para una revisión sobre las reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase por ejemplo: a) L. Jiang, S. L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados a base de biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo activo mono-ligado Pd (0) (para ejemplos, véanse a) S. L. Buchwald et al, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6686; b) S. L. Buchwald et al, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se realizan en presencia de una base débil a altas temperaturas (véase por ejemplo: a) S. L. Buchwald et al, Tet. Lett. 2009, 50, 3672). La mayor preferencia se asigna al uso descrito aquí del aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio(II) metil-*terc*-butiléter, fosfato de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo y potasio en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones se realizan preferentemente en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

La desprotección de los compuestos de fórmula (5) da las correspondientes sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (6). La desprotección se lleva a cabo preferentemente con etanolato de sodio en etanol a 60 °C.

Las sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar para dar los derivados con el N funcionalizado de fórmula (1).

En el esquema 2 se muestra una ruta de síntesis para obtener las N-cianosulfoximinas de fórmula (16).



En el primer paso se hace reaccionar un compuesto de fórmula (3) con una anilina apropiada de fórmula (13) para dar un compuesto de fórmula (14).

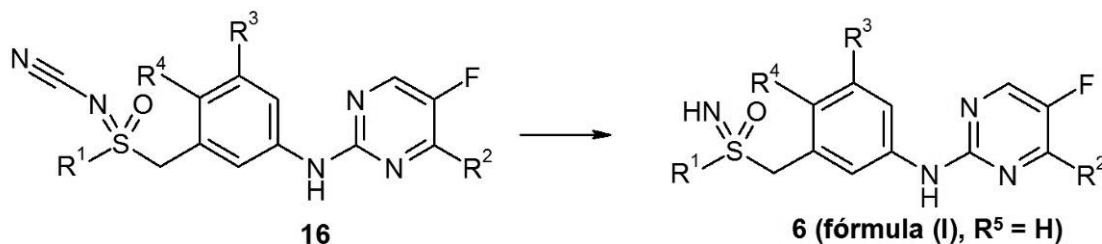
Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en un alcohol como 1-butanol o en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de dichos disolventes en presencia de un ácido como cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencensulfónico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a altas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

Como alternativa, se pueden emplear reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio según se describió anteriormente.

En el segundo paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (14) con cianógeno amina como fuente de nitrógeno para dar la correspondiente N-cianosulfilimina de fórmula (15). Preferentemente, la reacción se lleva a

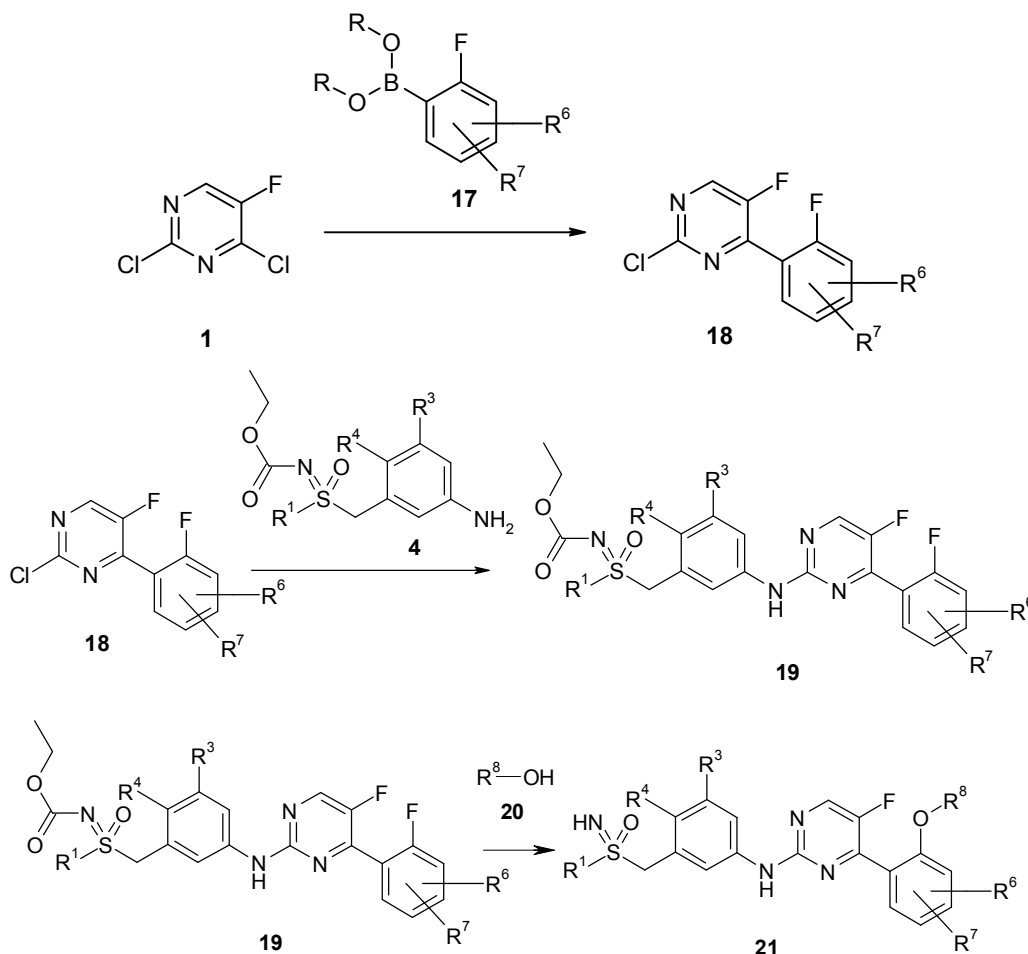
cabo usando NBS y *tert*-butóxido de potasio en metanol a la temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809). En vez de NBS, se puede emplear yodo o diacetato de yodobenceno (PhI(OAc)₂) (véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) C. Bolm et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888; c) J. M. Babcock, US 2009/0023782). Se otorga la mayor preferencia al uso de diacetato de yodobenceno.

- 5 Por último, la N-cianosulfilimina de fórmula (15) se oxida para dar la correspondiente N-cianosulfoximina de fórmula (16). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo usando mCPBA y carbonato de potasio en etanol a la temperatura ambiente (véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809). Como alternativa, pueden emplearse otros agentes oxidantes tales como peroxomonosulfato de potasio o peryodato de sodio / tricloruro de rutenio (véase por ejemplo: a) J. M. Babcock, US 2009/0023782). Se otorga la mayor preferencia al uso de permanganato de potasio en acetona.



- 15 Las N-cianosulfoximinas de fórmula (16) pueden convertirse en las correspondientes sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (6). La reacción se lleva a cabo preferiblemente usando anhídrido trifluoroacético (TFAA) en DCM se-guido de la reacción con carbonato de potasio en metanol (véase por ejemplo: a) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 3809).

En el esquema 3 se muestra una ruta de síntesis para obtener las sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (21).



20

Esquema 3

En el primer paso se hace reaccionar la 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (**1**) con un derivado de ácido borónico de fórmula (**17**) para dar un compuesto de fórmula (**18**). El derivado de ácido borónico (**17**) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo su éster isopropílico (R = -CH(CH₃)₂), 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(CH₃)₂-C(CH₃)₂-). La reacción de acoplamiento se cataliza por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃], o por catalizadores de Pd (II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio [Pd(dppf)Cl₂]. 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 en presencia de una base como carbonato de potasio acuoso, bicarbonato de sodio acuoso o fosfato de potasio.

En el segundo paso, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (**18**) con una anilina apropiada de fórmula (**4**) para dar el correspondiente producto del acoplamiento cruzado de fórmula (**19**). Los compuestos de fórmula (**19**) pueden prepararse por reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio (para una revisión sobre 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 apropiados a base de biarilmonofosfinas que se activan fácilmente y aseguran la formación del complejo activo mono-ligado Pd (0) (para ejemplos, véanse a) S. L. Buchwald et al, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6686; b) S. L. Buchwald et al, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 13552). Las reacciones se realizan en presencia de una base débil a altas temperaturas (véase por ejemplo: a) S. L. Buchwald et al, Tet. Lett. 2009, 50, 3672). La mayor preferencia se asigna al uso descrito aquí del aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*terc*-butiléter, fosfato de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y potasio en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones se realizan preferentemente en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

En el tercer paso, el sustituyente fluorado en orto de la posición 4 del compuesto de fórmula (**19**) ha sido reemplazado por un grupo alcoxi -OR⁸ apropiado. Preferentemente la reacción se lleva a cabo por agregado de por lo menos dos equivalentes de hidruro de sodio a una solución de compuesto (**19**) en el respectivo alcohol (**20**) a 60 °C para dar las sulfoximinas con el N desprotegido de fórmula (**21**) que se desean.

Preparación de compuestos:

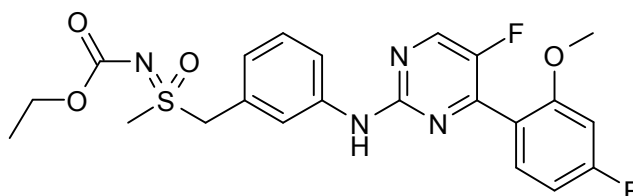
Abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos siguientes:

CDCl₃ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (sulfóxido de dimetilo); equiv. (equivalente); ES (electrospray); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido meta-cloroperoxi-benzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), NMR (resonancia magnética nuclear); p (quinteto); Pd(dppf)Cl₂ (complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); q (cuarteto); TA (temperatura ambiente); s (singlete); ac. sat. (acuoso saturado); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); t (triplete).

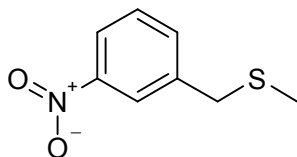
Los nombres IUPAC de los ejemplos se generaron usando el programa 'ACD/Name batch, versión 12.01' de ACD LABS.

Ejemplo 1:

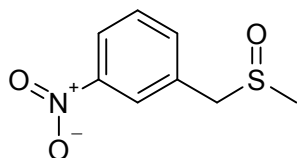
(rac)-[(3-[(3-[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo



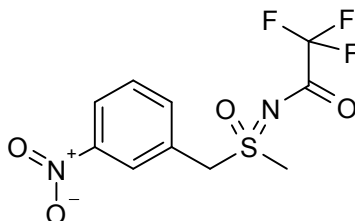
45

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

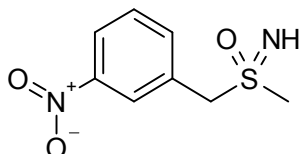
- 5 Se añadió metanotiolato de sodio (13,5 g; 192 mmol) en dos porciones a una solución en agitación de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (30,0 g; 175 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en etanol (360 ml) a -15 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (32,2 g) que se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.2:**(rac)-1-[(Metilsulfinil)metil]-3-nitrobenceno**

- 15 Se añadió cloruro de hierro (III) (0,55 g; 3,4 mmol) a una solución de 1-[(metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno (21,6 g; 117,9 mmol) en MeCN (280 ml) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido peryódico (28,8 g; 126,1 mmol) en agitación en una porción y la temperatura se mantuvo por debajo de 30 °C por enfriamiento. El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de añadirse a una solución en agitación de tiosulfato de sodio pentahidrato (163 g; 660 mmol) en agua helada (1500 ml). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con THF (2x).
- 20 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5) para dar el producto deseado (16,6 g; 83,1 mmol).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

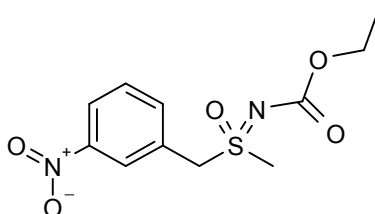
Preparación del Intermediario 1.3:**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[metil(3-nitrobencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida**

- 30 A una suspensión de (rac)-1-[(metilsulfinil)metil]-3-nitrobenceno (16,6 g; 83,1 mmol), trifluoroacetamida (18,8 g; 166,1 mmol), óxido de magnesio (13,4 g; 332,3 mmol) y dímero rodio (II)-acetato (1,7 g; 8,3 mmol) en DCM (2290 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (40,1 g; 124,6 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 97:3) para dar el producto deseado (25,6 g; 82,4 mmol).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,36 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 3,28 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 1.4:**(rac)-1-[(S-Metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobencono**

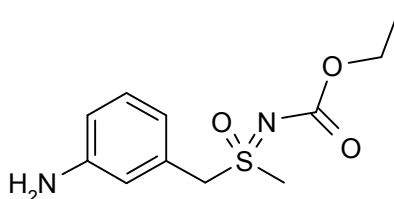
5 Se añadió carbonato de potasio (56,9 g; 411,8 mmol) a una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[metil(3-nitrobenzil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida (25,6 g; 82,4 mmol) en MeOH (1768 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de diluirse con acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de la extracción con acetato de etilo (2x) las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (13,9 g; 65,1 mmol).

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

Preparación del Intermediario 1.5:**(rac)-[metil(3-nitrobenzil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

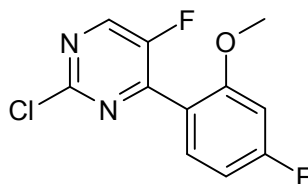
15 Se añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (8,1 ml; 84,6 mmol) a una solución en agitación de (rac)-1-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobencono (13,9 g; 65,1 mmol) en piridina (615 ml) a 0 °C. El lote se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 24 horas el lote se concentró y el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

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

Preparación del Intermediario 1.6:**(rac)-[(3-aminobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

25 Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aproximadamente 15 % en ácido clorhídrico aproximadamente el 10 %, 118 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de (rac)-[metil(3-nitrobenzil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo (5,0 g; 17,5 mmol) en THF (220 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 18 horas. Añadiendo una solución de hidróxido de sodio 2 N, el valor del pH de la mezcla de la reacción, que se enfrió con un baño de hielo, se elevó a 8. El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (4,2 g) que se usó sin purificación adicional.

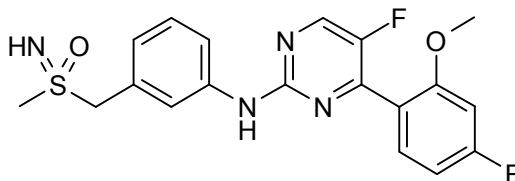
30 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 7,00 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 5,18 (ancho, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,13 (t, 3H).

Preparación del Intermediario 1.7:**2-Cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina**

5 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 solución de carbonato de potasio 2 M (1,8 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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (106 mg; 0,41 mmol).
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 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:

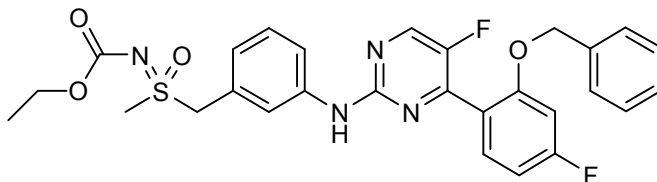
15 Un lote con (rac)-[(3-aminobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (346 mg; 1,35 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (450 mg; 1,75 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*terc*-butiléter (84 mg; 0,10 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (48 mg; 0,10 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (1431 mg; 6,7 mmol) en tolueno (18,0 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (2,4 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en argón durante 3 horas a 130 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (208 mg; 0,44 mmol).
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,86 (ancho, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (ancho, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

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

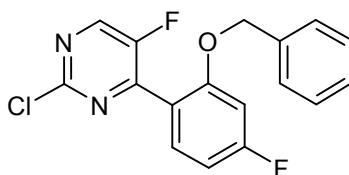
30 Una solución 1,5 M recién preparada de etanolato de sodio en EtOH (0,37 ml; 0,56 mmol) se añadió en argón a una solución de (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo (53 mg; 0,11 mmol) en EtOH (1,0 ml). El lote se agitó a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (33 mg; 0,08 mmol).
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,78 (ancho, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,65 (ancho, 1H).

Ejemplo 3:

(rac)-[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden} carbamato de etilo

5 **Preparación del Intermediario 3.1:**

4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina



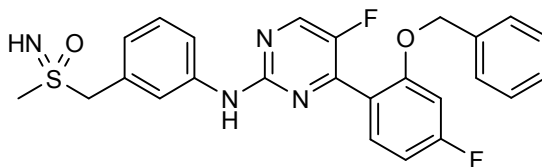
10 El Intermediario 3.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.7 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (Aldrich Chemical Company Inc.) y ácido [2-(benciloxi)-4-fluorofenil]borónico (ABC R GmbH & CO. KG). El lote se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 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:

15 El Ejemplo 3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina y (rac)-[3-(3-aminobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:4). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,85 (ancho, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,33 (m, 6H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Ejemplo 4:

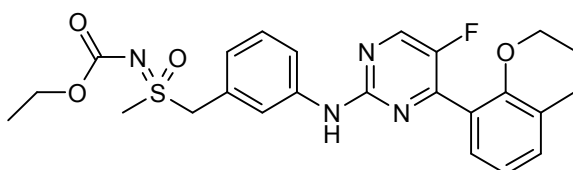
20 **(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonamido)metil]fenil}pirimidin-2-amina**



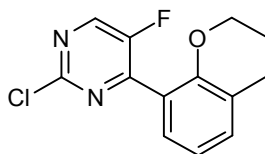
25 El Ejemplo 4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía en columna (DCM / EtOH 9:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,78 (ancho, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,66 (ancho, 1H).

Ejemplo 5:

(rac)-[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il}amino)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden} carbamato de etilo



30

Preparación del Intermediario 5.1:**2-Cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina**

5 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(trifenilfosfin)paladio (II) (230 mg; 0,33 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en 1,2-dimetoxietano (5,4 ml) y solución de carbonato de potasio 2M (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 una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2 % - 20 %) para dar el producto deseado (701 mg; 2,57 mmol).

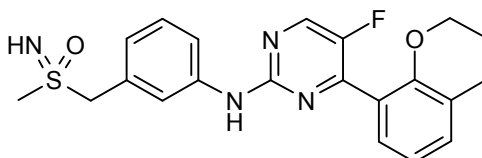
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,44 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,04 (m, 2H).

Preparación del producto final:

15 El Ejemplo 5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidina y (rac)-[(3-aminobencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: 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 ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1 % B, 1-8 min 1-99 % B, 8-10 min 99 % B
<i>Flujo:</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>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,87 (ancho, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

Ejemplo 6:**(rac)-4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

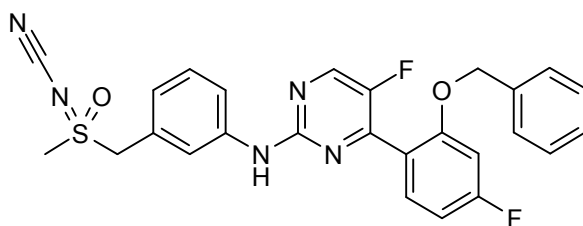
25 El Ejemplo 6 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: 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 ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1 % B, 1-8 min 1-99 % B, 8-10 min 99 % B
<i>Flujo:</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>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,28 (m, 1H), 7,80 (ancho, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,23 (m, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

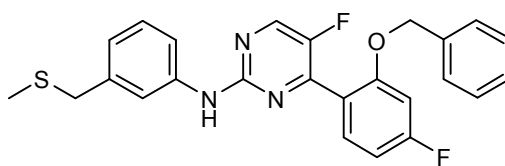
5 Ejemplo 7:

(rac)-{[3-({4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il)amino]bencil}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida



Preparación del Intermediario 7.1:

10 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



15 Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (0,34 ml; 1,35 mmol) se añadió a una solución en agitación de 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-2-cloro-5-fluoropirimidina (450 mg; 1,35 mmol) y 3-[(metilsulfanil)metil]anilina (311 mg; 2,03 mmol) en 1-butanol (3,00 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 16 horas. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (167 mg; 0,37 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: 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 ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1 % B, 1-8 min 1-99 % B, 8-10 min 99 % B
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA

(continuación)

<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>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,60 (ancho, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

5 Preparación del producto final:

Se añadió 2-bromo-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (22,0 mg; 0,12 mmol) a una solución de 4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (37,0 mg; 0,08 mmol), cianamida (4,5 mg; 0,11 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de potasio (11,1 mg; 0,10 mmol) en MeOH (0,44 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 4 horas antes de diluirse con DCM y una solución acuosa de tiosulfato de sodio. El lote se extrajo con DCM (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar (rac)-[[3-({4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino)bencil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]-cianamida en bruto que se usó sin purificación adicional.

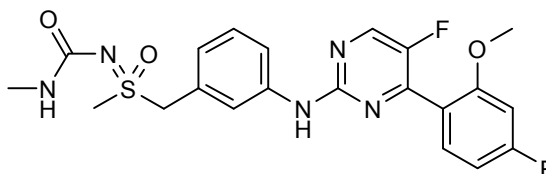
El residuo se colocó en EtOH (1,30 ml) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadieron carbonato de potasio (55,9 mg; 0,40 mmol) y ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (49,9 mg; 0,20 mmol) a la solución en agitación. El baño de hielo se retiró y el lote se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, el lote se diluyó con DCM y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,2 % Vol. NH ₃ (99 %)
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0–1 min B al 30 %, 1-8 min B al 30-80 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	7,0 – 7,2 min
<i>EM(ES+):</i>	m/z = 505

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,96 (ancho, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,35 (m, 7H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,97 (s, 3H).

Ejemplo 8:

(rac)-1-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea



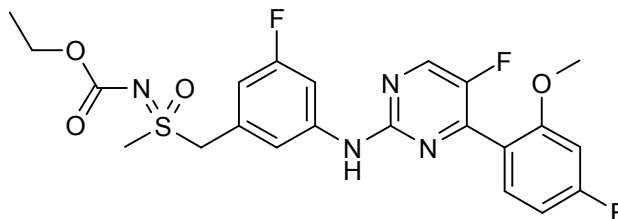
Se añadió isocianatometano (7,3 μl; 0,12 mmol) a una solución de (rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (50 mg; 0,12 mmol) en DMF (2,0 ml) y trietilamina (17,2 μl; 0,12 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con una solución

acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (24 mg; 0,05 mmol).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (ancho, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,78 (d, 3H).

Ejemplo 9:

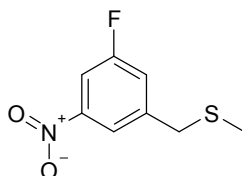
(rac)-[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo



10

Preparación del Intermediario 9.1:

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

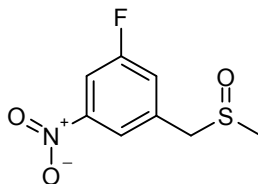


15 El Intermediario 9.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenceno (Hansa Fine Chemicals GmbH).

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

Preparación del Intermediario 9.2:

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

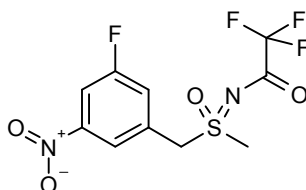


20 El Intermediario 9.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.2 usando 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno.

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

Preparación del Intermediario 9.3:

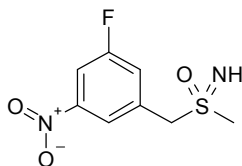
(rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]acetamida



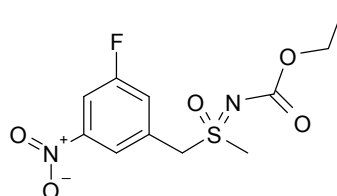
25

El Intermediario 9.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.3 usando (rac)-1-fluoro-3-[(metilsulfinil)metil]-5-nitrobenceno.

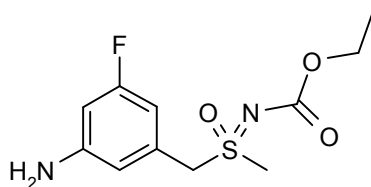
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,13 (m, 1H) 8,07 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,33 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 9.4:**(rac)-1-Fluoro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-nitrobencono**

- 5 El Intermediario 9.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.4 usando (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]acetamida. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,19 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,79 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 9.5:**(rac)-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

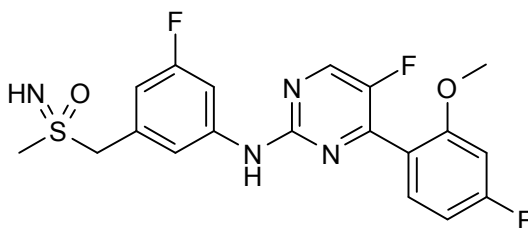
- 10 El Intermediario 9.5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.5 usando (rac)-1-fluoro-3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-nitrobencono. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,759 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

15 Preparación del Intermediario 9.6:**(rac)-[(3-amino-5-fluorobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

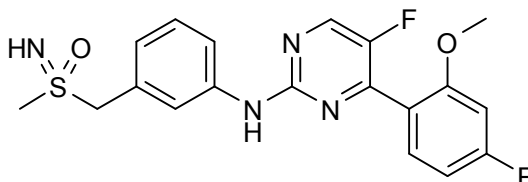
- 20 El Intermediario 9.6 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando (rac)-[(3-fluoro-5-nitrobenzil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,49 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Preparación del producto final:

- 25 El Ejemplo 9 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y (rac)-[(3-amino-5-fluorobencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 4,68 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,31 (t, 3H).

Ejemplo 10:**(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina**

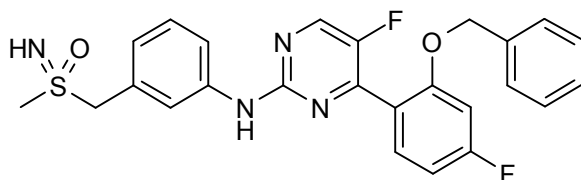
5 El Ejemplo 10 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando (rac)-[(3-fluoro-5-[(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il)amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (ancho, 1H), 7,29 (ancho, 1H), 6,78 (m, 3H), 4,33 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,72 (s, 1H).

Ejemplo 11 y 12:10 **Enantiómeros de****5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

Se separó (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
<i>Columna:</i>	Chiralcel OJ-H 5 μm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	EtOH / MeOH 50:50 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	15 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	35 mg / 2,6 ml EtOH/MeOH 1:1		
<i>Inyección:</i>	2 x 1,3 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 11 Enantiómero 1	9,4 – 10,6	99,9	
Ejemplo 12 Enantiómero 2	10,6 – 12,6	97,5	

15

Ejemplo 13 y 14:**Enantiómeros de****4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina**

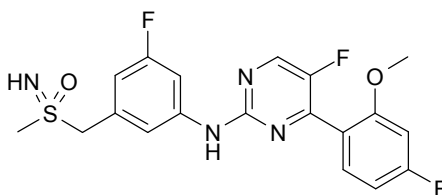
Se separó (rac)-4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
<i>Columna:</i>	Chiralcel OJ-H 5 µm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	EtOH / MeOH 50:50 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	15 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA ambiente		
<i>Solución:</i>	45 mg / 3,0 ml		
<i>Inyección:</i>	2 x 1,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 13 Enantiómero 1	12,5 – 17,5	99,8	
Ejemplo 14 Enantiómero 2	19,2 – 25,6	99,7	

Ejemplo 15 y 16:

5 **Enantiómeros de**

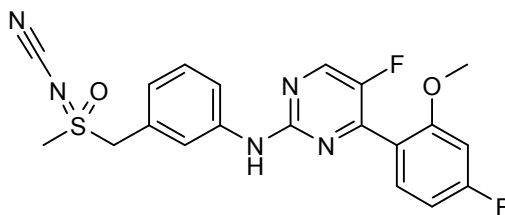
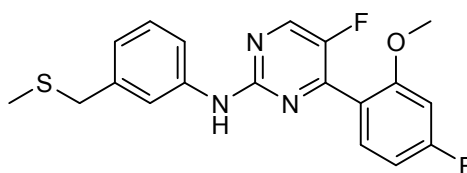
5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



Se separó (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa.

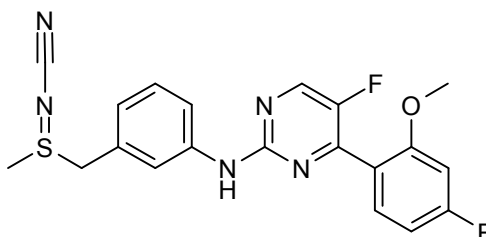
10

<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	MeOH 100 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	50 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	1290 mg / 8,0 ml de DCM/MeOH		
<i>Inyección:</i>	10 x 0,8 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 15 Enantiómero 1	7,4 – 11,2	> 99,9	
Ejemplo 16 Enantiómero 2	11,6 – 23,0	97,6	

Ejemplo 17:**(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida****Preparación del Intermediario 17.1:****5 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

Un solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (0,61 ml; 2,45 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (630 mg; 2,45 mmol) y 3-[(metilsulfanil)metil]anilina (564 mg; 3,68 mmol) en 1-butanol (5,4 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 16 horas. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado (662 mg; 1,77 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (ancho, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

15 Preparación del Intermediario 17.2:**[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)- λ^4 -sulfaniliden]cianamida**

Se añadió diacetato de yodobenceno (626 mg; 1,94 mmol) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (660 mg; 1,77 mmol) y cianamida (149 mg; 3,53 mmol) en DCM (9,9 ml) a 0 °C. El lote se agitó durante 4 horas a esta temperatura antes de purificarse mediante cromatografía (desde hexano / acetato de etilo 1:1 hasta acetato de etilo) para dar el producto puro (670 mg; 1,62 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

25 Preparación del producto final:

Se añadieron DCM (8,1 ml) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (55 mg; 0,24 mmol) a una solución en agitación de metaperyodato de sodio (1040 mg; 4,86 mmol) en agua (6,3 ml) a TA. Se añadió gota a gota [(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)- λ^4 -sulfaniliden]cianamida (670 mg; 1,62 mmol) disuelta en DCM (2,7 ml) durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se agitó a TA durante la noche. Se añadieron más metaperyodato de sodio (347 mg; 1,61 mmol) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (18 mg; 0,08 mmol) a la mezcla que se agitó durante 20 horas adicionales. Finalmente, se añadieron más metaperyodato de sodio (347 mg; 1,61 mmol) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (18 mg; 0,08 mmol) a la mezcla que se agitó durante 20 horas más. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (de hexano/acetato de etilo 7:1 a acetato de etilo) para dar el producto puro (120 mg; 0,28 mmol).

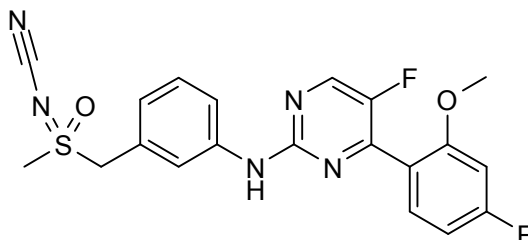
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,31

(ancho, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 18 y 19:

Enantiómeros de

[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



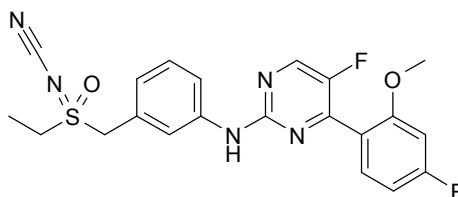
5

Se separó (rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 μm 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	Hexano / EtOH 70:30 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	35 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	45 mg / 1,5 ml de EtOH/MeOH		
<i>Inyección:</i>	2 x 0,75 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 18 Enantiómero 1	14,8 – 16,7	99,6	
Ejemplo 19 Enantiómero 2	16,7 – 18,5	96,9	

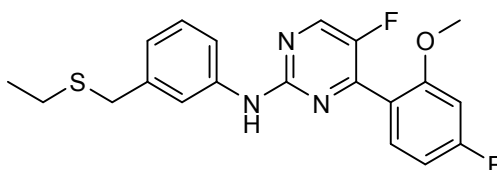
Ejemplo 20:

10 **(rac)-[Etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida**



Preparación del Intermediario 20.1:

N-{3-[(Etilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina



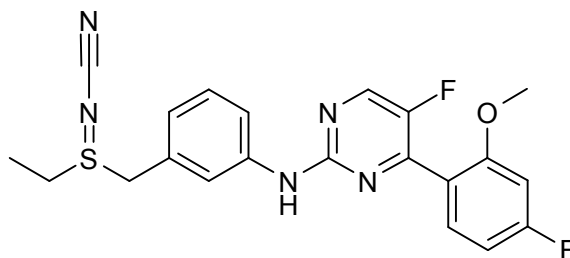
15 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (750 mg; 2,92 mmol), 3-[(etilsulfanil)metil]anilina (376 mg; 2,24 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*terc*-butiléter (139 mg; 0,17 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (80 mg; 0,17 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (2,39 g; 11,24 mmol) en tolueno (15 ml) y NMP (3 ml) se agitó a 130 °C durante 3 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

una solución acuosa de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1) para dar el producto puro (536 mg; 1,38 mmol).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,22 (t, 3H). H)H

Preparación del Intermediario 20.2:

(rac)-[Etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



10 El Intermediario 20.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-[(etilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (de hexano / acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (ancho, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,40 (t, 3H).

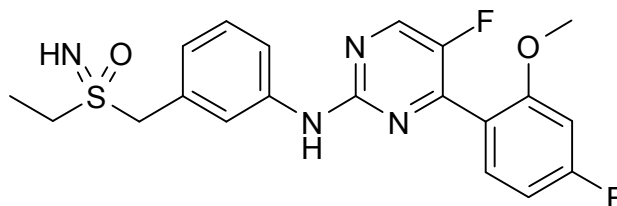
Preparación del producto final:

15 Se añadió permanganato de potasio (290 mg; 1,83 mmol) a una solución en agitación de (rac)-[etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (392 mg; 0,92 mmol) en acetona (9,2 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 50 °C durante una hora. El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 3:7) para dar el producto deseado (258 mg; 0,58 mmol).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (ancho, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,12 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

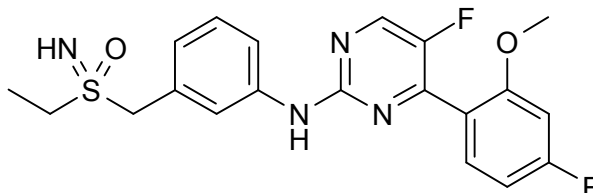
Ejemplo 21:

(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina



25 A una solución en agitación de (rac)-[etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (230 mg; 0,52 mmol) en DCM (23,1 ml) a 0 °C, se le añadió TFAA (0,55 ml; 3,89 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró, se recogió en MeOH (3,6 ml) y se trató con carbonato de potasio (358 mg; 2,58 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 4:1).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (ancho, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,02 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

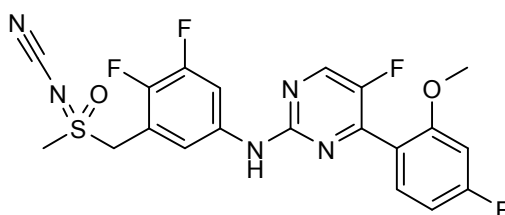
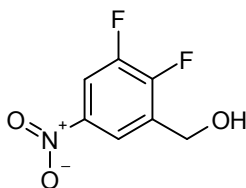
Ejemplo 22 y 23:**Enantiómeros de****N-{3-[(S-Etilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

- 5 Se separó (rac)-N-{3-[(S-etilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501	
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm	
<i>Disolvente:</i>	MeOH 100 (v/v)	
<i>Flujo:</i>	50 ml/min	
<i>Temperatura:</i>	TA	
<i>Solución:</i>	190 mg / 2 ml de MeOH	
<i>Inyección:</i>	4 x 0,5 ml	
<i>Detección:</i>	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 22 Enantiómero 1	10,3 – 16,0	96,4
Ejemplo 23 Enantiómero 2	16,0 – 24,5	95,9

Ejemplo 24:

- 10 **(rac)-[(2,3-Difluoro-5-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden] cianamida**

**Preparación del Intermediario 24.1:****(2,3-Difluoro-5-nitrofenil)metanol**

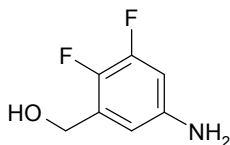
- 15 A una solución en agitación de ácido 2,3-difluoro-5-nitrobenzoico (Butt Park Ltd.; 9,00 g; 44,3 mmol) en THF a 0 °C se le añadió una solución 1 M del complejo borano-tetrahidrofurano en THF (177,3 ml; 177,3 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, se añadió cuidadosamente MeOH a la mezcla en agitación enfriando con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 1:2) para dar el
- 20

producto puro (8,20 g; 43,4 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,26 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 4,89 (ancho, 2H), 2,13 (ancho, 1H).

Preparación del Intermediario 24.2:

(5-Amino-2,3-difluorofenil)metanol



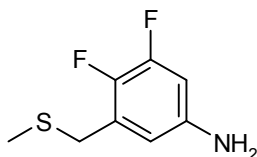
5

El Intermediario 24.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando (2,3-difluoro-5-nitrofenil)metanol.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,47 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,69 (ancho, 2H).

Preparación del Intermediario 24.3:

10 **3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina**



15

A una solución en agitación de (5-amino-2,3-difluorofenil)metanol (4,13 g; 25,9 mmol) en DCM (78 ml) y NMP (11 ml) a TA se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,7 ml; 64,9 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, la mezcla se vertió en una solución acuosa de bicarbonato de sodio / solución acuosa saturada de cloruro de sodio / hielo. El lote se agitó durante 2 horas antes de extraerse con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar 3-(clorometil)-4,5-difluoroanilina en bruto.

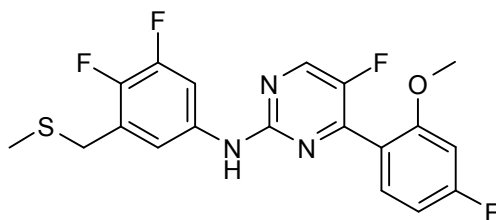
20

El residuo se recogió en EtOH (75 ml) y se añadió metanotiolato de sodio (3,61 g; 51,6 mmol) en agitación en tres porciones a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a TA durante la noche. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (1,27 g; 6,71 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,36 (m, 2H), 3,62 (ancho, 4H), 2,08 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 24.4:

25 **N-{3,4-Difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidin-2-amina**



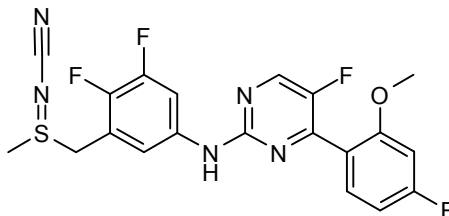
30

El Intermediario 24.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 3:2).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 24.5:

(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



- 5 El Intermediario 24.5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3,4-difluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM/EtOH 9:1).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,75 (ancho, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

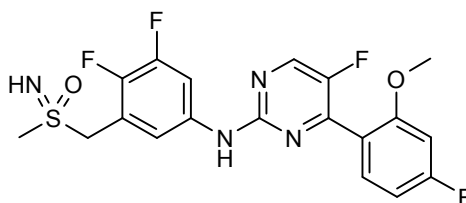
10 **Preparación del producto final:**

El Ejemplo 24 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[(2,3-difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 1:3).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (ancho, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

Ejemplo 25:

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

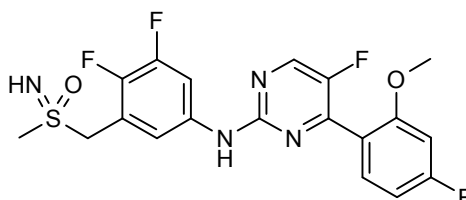


- 20 El Ejemplo 25 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[(2,3-difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 4:1).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (s, 1H).

Ejemplo 26 y 27:

- 25 **Enantiómeros de**

N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina



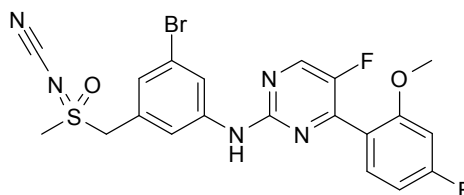
Se separó (rac)-N-{3,4-difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa:

- 30

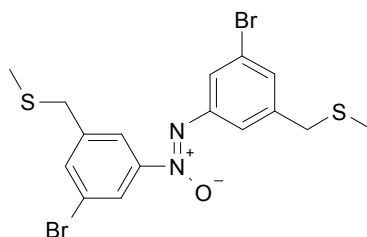
<i>Sistema:</i>	Dionex: Bomba P 580, Gilson: Administrador de líquidos 215, Knauer: Detector UV K-2501		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	EtOH / MeOH / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)		
<i>Flujo:</i>	50 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	292 mg / 5 ml de EtOH/MeOH		
<i>Inyección:</i>	10 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 26 Enantiómero 1	11,2 – 14,0	> 99,9	
Ejemplo 27 Enantiómero 2	14,0 – 16,5	96,1	

Ejemplo 28:

5 **(rac)-[(3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden] cianamida**

**Preparación del Intermediario 28.1:**

óxido de bis{3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}diazeno

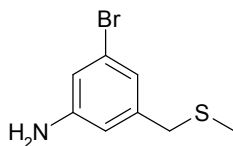


10 A una solución en agitación de (3-bromo-5-nitrofenil)metanol (5,00 g; 21,5 mmol; Biogene Organics Inc) en DCM (65 ml) y NMP (9 ml) a TA se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,9 ml; 53,9 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio / solución acuosa saturada de cloruro de sodio / hielo. El lote se agitó durante una hora antes de extraerse con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar 1-bromo-3-(clorometil)-5-nitrobenceno en bruto, que se usó sin purificación adicional.

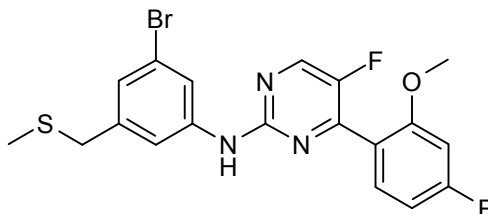
15

El residuo se colocó en EtOH (85 ml) y se añadió metanotiolato de sodio (4,04 g; 57,6 mmol) en agitación en tres porciones a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más metanotiolato de sodio (2,03 g; 28,9 mmol) en agitación. Después de 4 horas, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto (3,78 g; 7,94 mmol).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,04 (m, 6H).

Preparación del Intermediario 28.2:**3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]anilina**

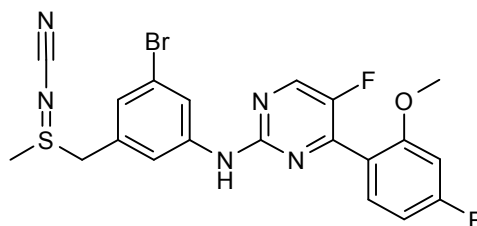
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (37,5 %; 27,4 ml) durante 4 horas a una mezcla en reflujo de óxido de bis{3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}diazeno (3,65 g; 7,7 mmol) y polvo de hierro (6,20 g; 110,9 mmol) en dioxano (60 ml). Después de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se basificó usando bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado (2,50 g; 10,77 mmol).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,82 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,56 (m 1H), 3,71 (ancho, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 28.3:**N-{3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

- 15 Un solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (0,54 ml; 2,15 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina (553 mg; 2,15 mmol) y 3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (500 mg; 2,15 mmol) en 1-butanol (4,8 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 8 horas. Después de enfriar el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado (450 mg; 0,99 mmol).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,87 (m 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (ancho, 1H), 7,17 (ancho, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 28.4:

- 25 **(rac)-[(3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**



- El Intermediario 28.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (ancho, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

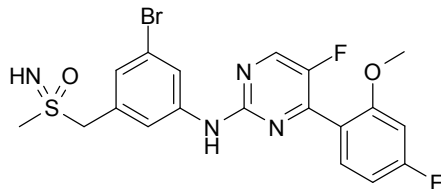
Preparación del producto final:

- El Ejemplo 28 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[(3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 3:1 a acetato de etilo).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (ancho, 1H), 7,17

(m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 29:

(rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

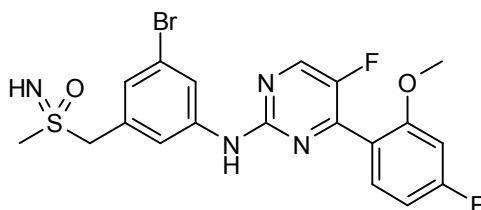


- 5 El Ejemplo 29 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[[(3-bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 4:1).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H).

10 **Ejemplo 30 y 31:**

Enantiómeros de

N-{3-bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

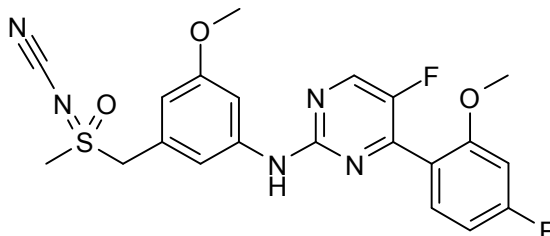


- 15 Se separó (rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

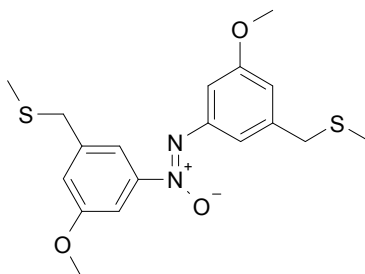
<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B	
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm	
<i>Disolvente:</i>	Hexano/EtOH 85/15 (v/v)	
<i>Flujo:</i>	40 ml/min	
<i>Temperatura:</i>	TA	
<i>Solución:</i>	52 mg / 1,1ml de MeOH/DCM/DMF 1/1/1	
<i>Inyección:</i>	23 x 50 μl	
<i>Detección:</i>	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 30 Enantiómero 1	8,8 – 9,9	>99
Ejemplo 31 Enantiómero 2	10,4 – 11,5	97,2

Ejemplo 32:

(rac)-[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}-5-metoxibencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida

5 **Preparación del Intermediario 32.1:**

óxido de bis{3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}diazeno

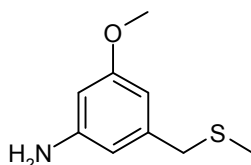


Se añadió metanotiolato de sodio (2,58 g; 36,8 mmol) en agitación en tres porciones a una solución de 1-(clorometil)-3-metoxi-5-nitrobenzoceno (5,30 g; 26,3 mmol; FCH Group Company) en EtOH (60 ml) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más metanotiolato de sodio (0,92 g; 13,1 mmol) y el lote se agitó durante la noche. Se añadió más metanotiolato de sodio (1,66 g; 23,6 mmol) y el lote se agitó durante la noche. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 7:3) para dar el producto (2,9 g; 7,66 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,85 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

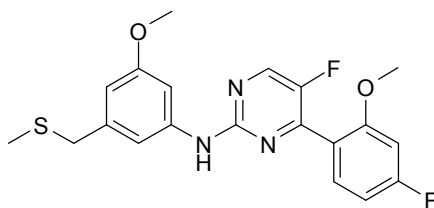
Preparación del Intermediario 32.2:

3-Metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]anilina



El Intermediario 32.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 28.2 usando óxido de bis{3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}diazeno. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 1:1) para dar el producto deseado.

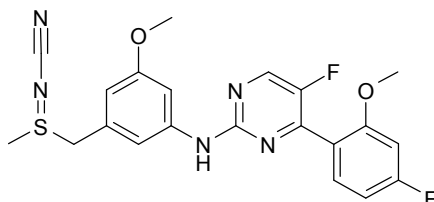
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,28 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 (ancho, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 32.3:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

- 5 El Intermediario 32.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 7:3) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (ancho, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 32.4:

- 10 **(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**



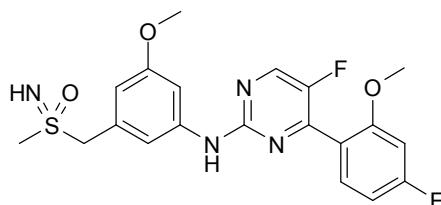
- 15 El Intermediario 32.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Preparación del producto final:

- 20 El Ejemplo 32 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,92 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 33:

- 25 **(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**



El Ejemplo 33 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

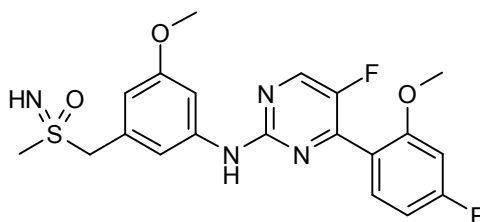
<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1 % B, 1-8 min 1-99 % B, 8-10 min 99 % B
<i>Flujo:</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>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,71 (ancho, 1H).

5 Ejemplo 34 y 35:

Enantiómeros de

5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-pirimidin-2-amina

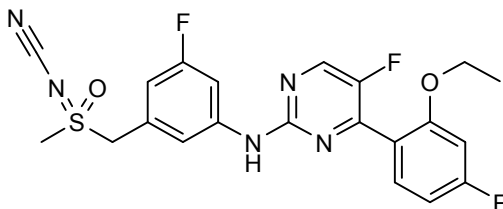
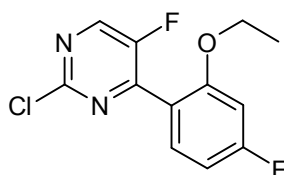


10 Se separó (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa.

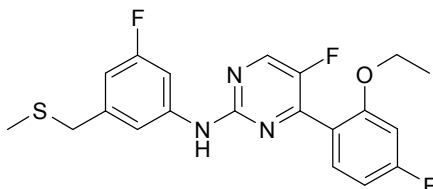
<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 µm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	Hexano / EtOH 70:30 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	30 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	23 mg / 700 µl de MeOH/DCM		
<i>Inyección:</i>	7 x 100 µl		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 34 Enantiómero 1	8,5 – 9,5	>99	
Ejemplo 35 Enantiómero 2	9,7 – 11,0	96,1	

Ejemplo 36:

(rac)-[3-[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden] cianamida

5 **Preparación del Intermediario 36.1:****2-Cloro-4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidina**

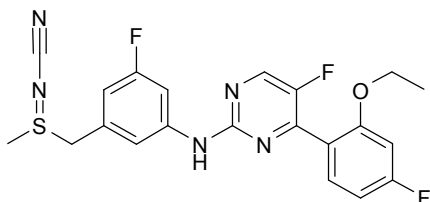
- En argón, una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (4,13 g; 24,71 mmol), ácido (2-etoxi-4-fluorofenil)borónico (5,00 g; 27,18 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) (2,01 g; 2,47 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución de carbonato de potasio 2 M (37 ml) y 1,2-dimetoxietano (74 ml) se agitó durante 150 minutos a 90 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado (3,97 g; 14,67 mmol).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,46 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 1,36 (t, 3H).

Preparación del Intermediario 36.2:**4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina :**

- 20 El Intermediario 36.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidina y 3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 7:3) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,31 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (ancho, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,37 (q, 3H).

25 **Preparación del Intermediario 36.3:**

(rac)-[3-[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



El Intermediario 36.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (ancho, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,73 (m 1H), 6,71 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,11 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

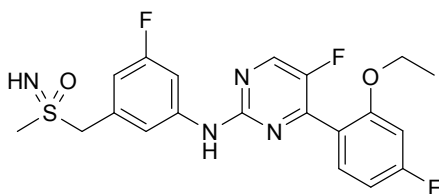
Preparación del producto final:

El Ejemplo 36 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[(3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 3:7).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,78 (m, 3H), 4,57 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

Ejemplo 37:

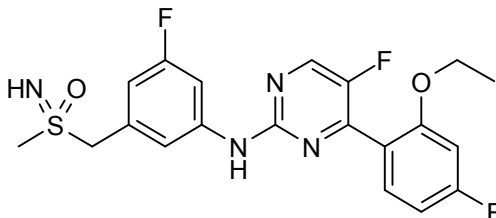
(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina



15 El Ejemplo 37 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[(3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-8 min B al 30 % - 70 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	470 mg / 7 ml de DMSO
<i>Inyección:</i>	7 x 1 ml
<i>Detección:</i>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	5,6 – 6,2 min
<i>EM(ES+):</i>	m/z = 436

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,77 (m, 3H), 4,35 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

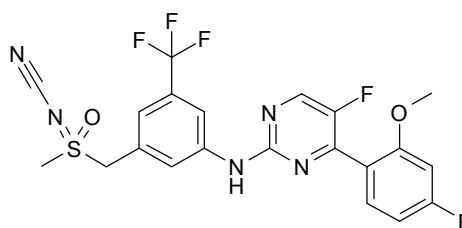
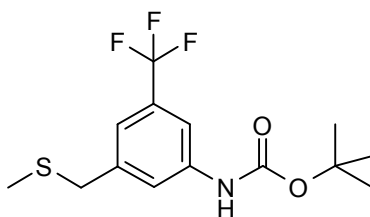
Ejemplo 38 y 39:**Enantiómeros de****4-(2-etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

- 5 Se separó (rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B	
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 µm 250x20 mm	
<i>Disolvente:</i>	Hexano / EtOH 70/30 (v/v)	
<i>Flujo:</i>	30 ml/min	
<i>Temperatura:</i>	temperatura ambiente	
<i>Solución:</i>	220 mg / 2,5 ml DMSO	
<i>Inyección:</i>	10 x 200 µl; 5 x 100 µl	
<i>Detección:</i>	UV 254 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 38 Enantiómero 1	11,0 – 13,3	>99
Ejemplo 39 Enantiómero 2	13,9 – 17,5	99

Ejemplo 40:

- 10 (rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida

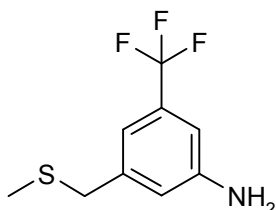
**Preparación del Intermediario 40.1:****{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de *terc*-butilo**

- 15 El Intermediario 40.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando [3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de *terc*-butilo (Enamina). El producto deseado se obtuvo por recristalización a partir de hexano.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Preparación del Intermediario 40.2:

3-[(Metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)anilina



5

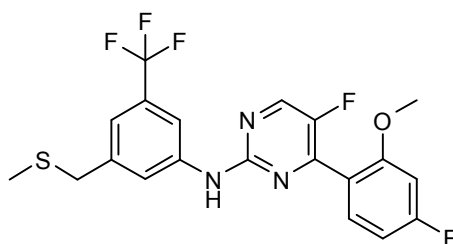
Se añadió TFA (2,5 ml) a una solución en agitación de {3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de *tert*-butilo (502 mg; 1,56 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 45 min a TA. El lote se concentró y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El lote se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto (336 mg), que se usó sin purificación adicional.

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,83 (ancho, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,01 (s, 2H).

Preparación del Intermediario 40.3:

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina



15

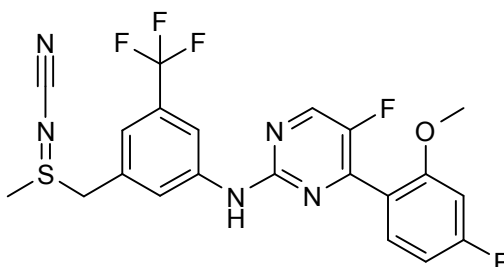
El Intermediario 40.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)anilina. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 15 %) para dar el producto deseado.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,98 (ancho, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 40.4:

(rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden} cianamida



25

El Intermediario 40.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,78 (s, 3H),

30

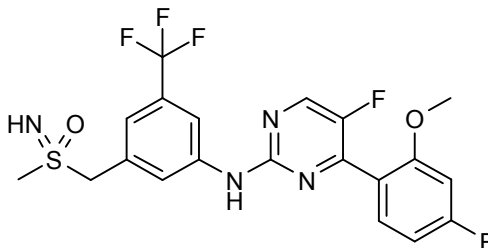
Preparación del producto final:

El Ejemplo 40 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)-λ⁴-sulfaniliden)cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 9:1 a acetato de etilo).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,37 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,06 (s, 3H).

Ejemplo 41:

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina

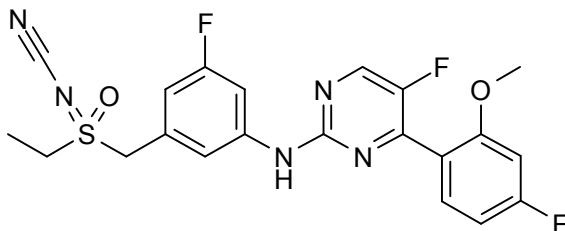


10 El Ejemplo 41 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida. El lote se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 95:5).

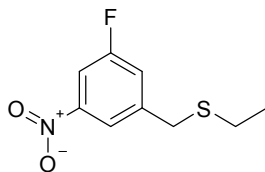
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,75 (ancho, 1H).

Ejemplo 42:

(rac)-[Etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil]oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

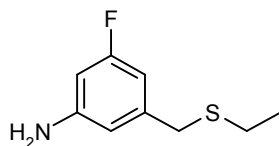
**Preparación del Intermediario 42.1:**

1-[(Etilsulfanil)metil]-3-fluoro-5-nitrobenzoceno

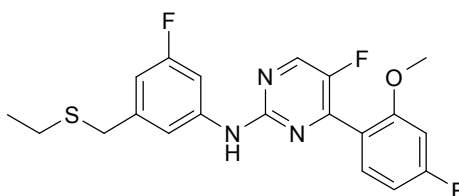


El Intermediario 42.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 9.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenzoceno (Hansa Fine Chemicals GmbH) y etantioato de sodio.

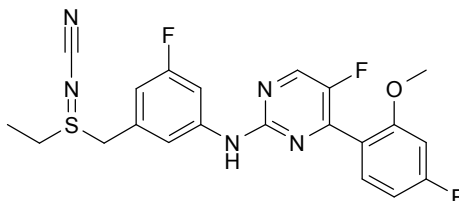
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,04 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,49 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

Preparación del Intermediario 42.2:**3-[(Etilsulfanil)metil]-5-fluoroanilina**

5 El Intermediario 42.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-[(etilsulfanil)metil]-3-fluoro-5-nitrobenzoceno.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,42 (m, 2H), 6,27 (m, 1H), 3,78 (ancho, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,23 (t, 3H).

Preparación del Intermediario 42.3:**N-{3-[(Etilsulfanil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

10 El Intermediario 42.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-[(etilsulfanil)metil]-5-fluoroanilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 30 al %) para dar el producto deseado.
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,74 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,22 (q, 3H).

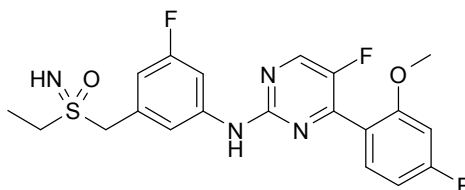
Preparación del Intermediario 42.4:**(rac)-[Etil(3-fluoro-5-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**

20 El Intermediario 42.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-[(etilsulfanil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 25 % hasta acetato de etilo).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,75 (m, 3H), 4,31 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,42 (t, 3H).

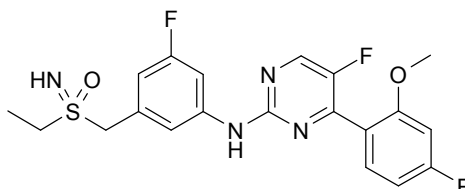
Preparación del producto final:

25 El Ejemplo 42 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[etil(3-fluoro-5-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 20 % hasta acetato de etilo).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 6,80 (m, 3H), 4,53 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 1,44 (t, 3H).

30

Ejemplo 43:**(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonyl)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

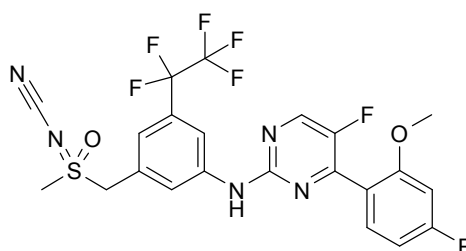
- 5 El Ejemplo 43 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 9:1).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,28 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

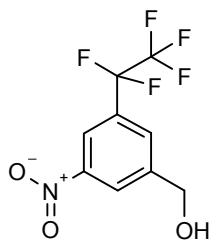
Ejemplo 44 y 45:10 **Enantiómeros de****N-{3-[(S-etilsulfonyl)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

Se separó (rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonyl)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

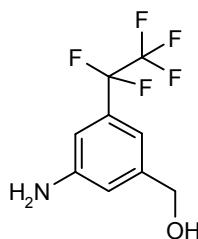
<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B		
<i>Columna:</i>	Chiralpak ID 5 μm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	Hexano / EtOH 75:25 (v/v)		
<i>Flujo:</i>	40 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	temperatura ambiente		
<i>Solución:</i>	690 mg / 3 ml MeOH + 0,3 ml DMSO		
<i>Inyección:</i>	17 x 0,2 ml		
<i>Detección:</i>	UV 220 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 44 Enantiómero 1	5,4 – 6,4	>99	
Ejemplo 45 Enantiómero 2	6,6 – 8,6	97,1	

15

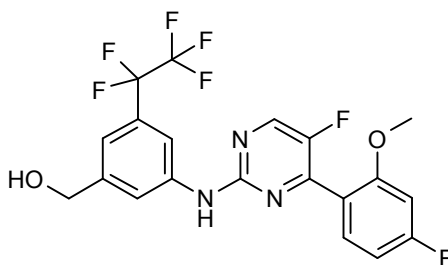
Ejemplo 46:**(rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida**

Preparación del Intermediario 46.1:**[3-Nitro-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol**

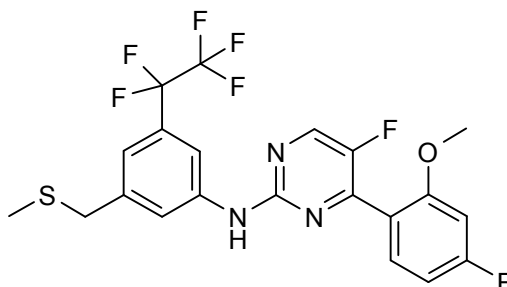
- 5 El Intermediario 46.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.1 usando ácido 3-nitro-5-(pentafluoroetil)benzoico (Manchester Organics Limited).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,22 (ancho, 1H).

Preparación del Intermediario 46.2:**[3-Amino-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol**

- 10 El Intermediario 46.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando [3-nitro-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,94 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,84 (ancho, 2H).

Preparación del Intermediario 46.3:**[3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol**

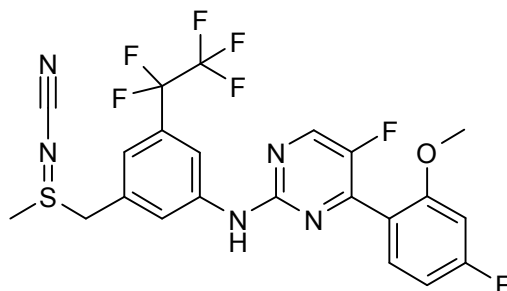
- 15 El Intermediario 46.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y [3-amino-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 6:4) para dar el producto deseado.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (ancho, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,86 (s, 3H),

Preparación del Intermediario 46.4:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoroetil)-fenil}pirimidin-2-amina**

- 5 El Intermediario 46.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.3 usando [3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)fenil]metanol. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 2:1) para dar el producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 46.5:

- 10 (rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden} cianamida



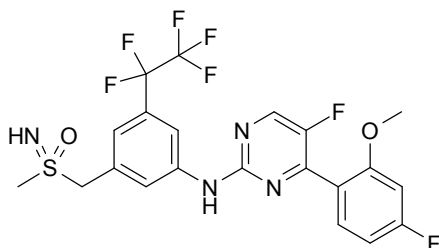
- 15 El Intermediario 46.5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,40 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

Preparación del producto final:

- 20 El Ejemplo 46 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-{[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,37 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 47:

- 25 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina



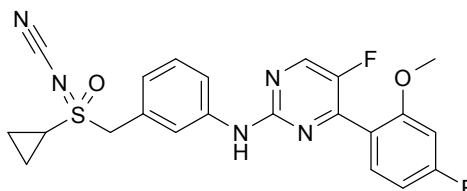
El Ejemplo 47 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}cianamida. El lote se purificó mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,1 % Vol. HCOOH (99 %)
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-8 min B al 30-100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	258 mg / 3 ml de DMSO/MeOH 1:1
<i>Inyección:</i>	3 x 1 ml
<i>Detección:</i>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	4,8 – 5,1 min
<i>EM(ES+):</i>	m/z = 522

- 5 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,20 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 48:

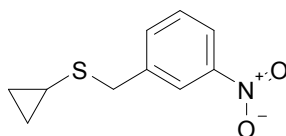
(rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido- λ^6 -sulfaniliden] cianamida



10

Preparación del Intermediario 48.1:

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



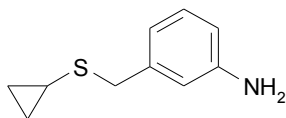
- 15 Se añadió azufre (0,91 g; 27,5 mmol) en porciones a una solución en agitación de bromo(ciclopropil)magnesio en THF 0,5M (50,0 ml; 25,0 mmol). El lote se agitó a 50 °C durante 1 hora y después se enfrió a 0 °C. Se añadió cuidadosamente tetrahidroaluminato de litio (1-) (522 mg; 13,8 mmol) en agitación. El lote se agitó durante 30 minutos a 50 °C y se enfrió a 0 °C nuevamente. Se añadió cuidadosamente agua (2 ml) en agitación. Finalmente, se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico (5 %; 100 ml) y el lote se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2x), una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %, 2x), agua (2x) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se filtró antes de añadirse lentamente a un lote agitado de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (2,15 g; 12,5 mmol) y carbonato de potasio (2,59 g; 18,8 mmol) en DMF (40 ml). El lote se agitó a 85 °C durante la noche. Después de enfriar, el lote se filtró sobre celite y se concentró al vacío. El residuo se colocó en acetato de etilo y se lavó con agua (2x) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2x). La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 8:2) para dar el producto
- 20
- 25

deseado (2,38 g; 11,4 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,16 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 48.2:

5 **3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]anilina**

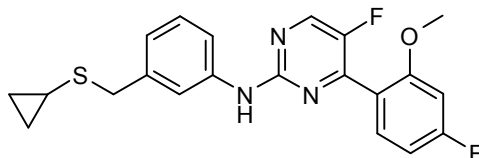


El Intermediario 48.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-[(ciclopropilsulfanil)metil]-3-nitrobenzeno.

10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 6,89 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,78 (m, 2H), 0,42 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 48.3:

N-{3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

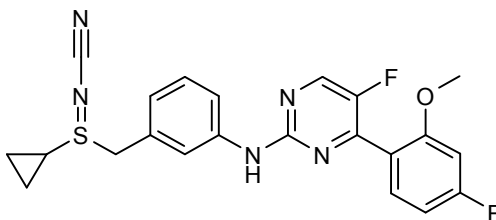


15 El Intermediario 48.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-[(ciclopropilsulfanil)metil]anilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 30 %) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,71 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 48.4:

20 **(rac)-[Ciclopropil(3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**



El Intermediario 48.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 25 % hasta acetato de etilo).

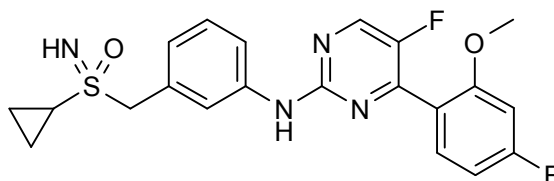
25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,86 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 1,04 (m, 3H), 0,81 (m, 1H).

Preparación del producto final:

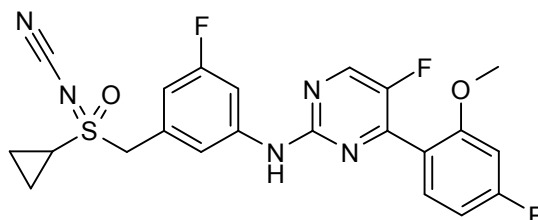
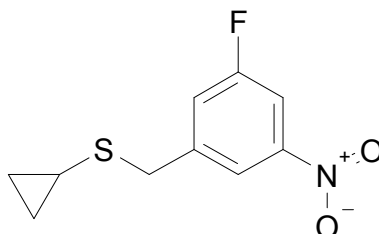
30 El Ejemplo 48 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[Ciclopropil(3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}encil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo al 12 % a acetato de etilo).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,89 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 1,12 (m, 3H), 0,86 (m, 1H).

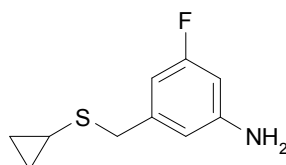
35

Ejemplo 49:**(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

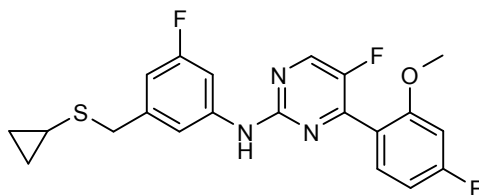
- 5 El Ejemplo 49 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[Ciclopropil(3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 25 % hasta acetato de etilo).
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,77 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 2,30 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,75 (m, 3H).

10 **Ejemplo 50:****(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden] cianamida****Preparación del Intermediario 50.1:**15 **1-[(Ciclopropilsulfanil)metil]-3-fluoro-5-nitrobenceno**

- 20 El Intermediario 50.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 48.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenceno (Hansa Fine Chemicals GmbH). El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,02 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 0,86 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 50.2:**3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]-5-fluoroanilina**

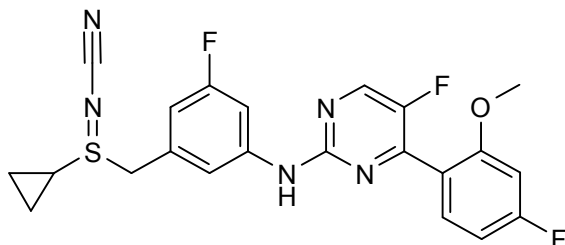
- 25 El Intermediario 50.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-[(ciclopropilsulfanil)metil]-3-fluoro-5-nitrobenceno.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,43 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 3,74 (ancho, 2H), 3,63 (s, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 50.3:**N-{3-[(Ciclopropilsulfanil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

- 5 El Intermediario 50.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-[(ciclopropilsulfanil)metil]-5-fluoroanilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 50 %) para dar el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).

Preparación del Intermediario 50.4:

- 10 **(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**



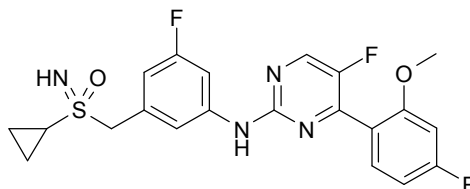
- 15 El Intermediario 50.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-[(ciclopropilsulfanil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (ancho, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 1,28 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

Preparación del producto final:

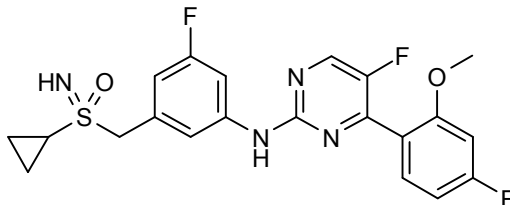
- 20 El Ejemplo 50 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 70 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (ancho, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,56 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,19 (m, 4H).

Ejemplo 51:

- 25 **(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**



- 30 El Ejemplo 51 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó por cromatografía (DCM hasta DCM / EtOH 4:1). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 4,30 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

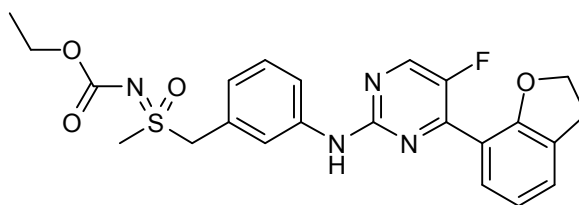
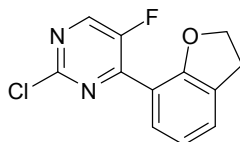
Ejemplo 52 y 53:**Enantiómeros de****N-{3-[(S-ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina**

- 5 Se separó (rac)-N-{3-[(S-ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,		
<i>Columna:</i>	Chiralpak ID 5 µm 250x20 mm		
<i>Disolvente:</i>	CO ₂ / MeOH 70:30		
<i>Flujo:</i>	80 ml/min		
<i>Presión (salida):</i>	150 bar		
<i>Temperatura:</i>	40 °C		
<i>Solución:</i>	132 mg / 2,5 ml de MeOH/DCM 1:1		
<i>Inyección:</i>	5 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 52 Enantiómero 1	3,10 – 3,75	>99	
Ejemplo 53 Enantiómero 2	3,80 – 4,75	95,3	

Ejemplo 54:

- 10 (rac)-[3-{[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden] carbamato de etilo

**Preparación del Intermediario 54.1:****2-Cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidina**

- 15 El Intermediario 54.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 36.1 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilborónico (Combi-Blocks Inc.).
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 8,88 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,24 (t, 2H).

Preparación del producto final

El Ejemplo 54 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidina y (rac)-[(3-aminobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó HPLC preparativa.

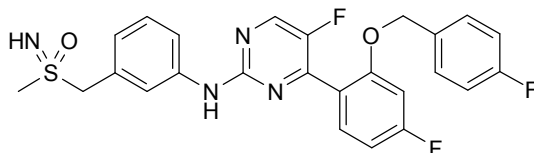
<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: Bomba 2545, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1 % B, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99 %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

5

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,84 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 55:

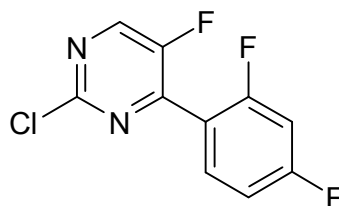
(rac)-5-Fluoro-4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



10

Preparación del Intermediario 55.1:

2-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina

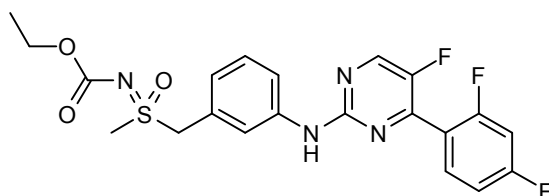


15

El Intermediario 55.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 36.1 usando ácido 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina y (2,4-difluorofenil)borónico (ABCR GmbH & CO. KG).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,56 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H).

Preparación del Intermediario 55.2:

(rac)-[(3-[(4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo



20

El Intermediario 55.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina y (rac)-[(3-aminobencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo. El lote se purificó por cromatografía (DCM / EtOH 95:5).

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 7,90 (ancho, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,17 (q, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,31 (q, 3H),

Preparación del producto final:

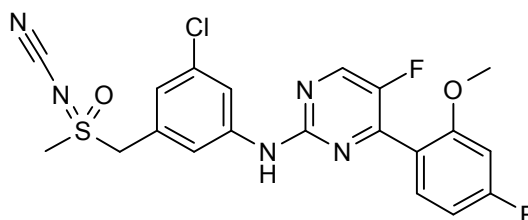
10 Se añadió hidruro de sodio (60 %; 34,4 mg; 0,86 mmol) en agitación a una solución de (rac)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo (100,0 mg; 0,22 mmol) en (4-fluorofenil)metanol (0,5 ml; ABCR GmbH & CO. KG) a temperatura ambiente. El lote se agitó en argón a 70 °C durante 19 horas antes de añadir más hidruro de sodio (60 %; 17,2 mg; 0,43 mmol). Después de 6 horas, se añadió más hidruro de sodio (60 %; 34,4 mg; 0,86 mmol) y el lote se agitó durante 16 horas. Después de enfriar, el lote se diluyó con DCM y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El producto deseado (6,4 mg; 0,01 mmol) se aisló mediante HPLC preparativa.

Sistema:	Sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100
Columna:	XBrigde C18 5 μm 100x30 mm
Disolvente:	A = H_2O + 0,2 % NH_3 (32 %)
	B = MeCN
Gradiente:	0–8 min B al 30-70 %
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	346 mg / 4 ml de DMF/MeOH 1+1
Inyección:	5 x 0,8 ml
Detección:	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z
Retención:	5,58 – 5,93 min
EM(ES+):	m/z = 498

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,28 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,84 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,66 (ancho, 1H).

Ejemplo 56:

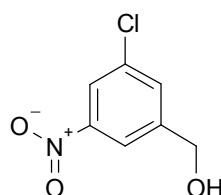
(rac)-[(3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfaniliden] cianamida



20

Preparación del Intermediario 56.1:

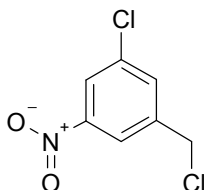
(3-Cloro-5-nitrofenil)metanol



El Intermediario 56.1 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.1 usando ácido 3-cloro-5-nitrobenzoico (ABCR GmbH & CO. KG).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,13 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 2,00 (ancho, 1H).

Preparación del Intermediario 56.2:

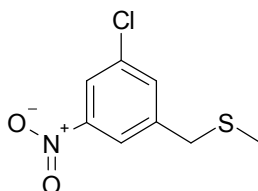
5 **1-Cloro-3-(clorometil)-5-nitrobenzoceno**



El Intermediario 56.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.3 usando (3-cloro-5-nitrofenil)metanol.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,17 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,62 (s, 2H).

10 **Preparación del Intermediario 56.3:**

1-Cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno

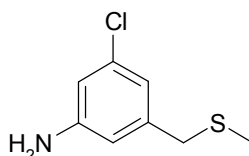


El Intermediario 56.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 1-cloro-3-(clorometil)-5-nitrobenzoceno.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 56.4:

3-Cloro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina

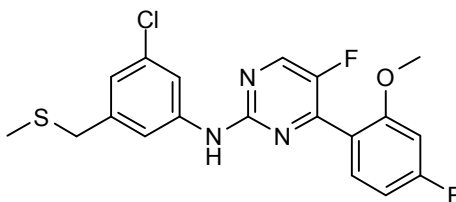


El Intermediario 56.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando 1-cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,68 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,73 (ancho, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 56.5:

N-{3-Cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

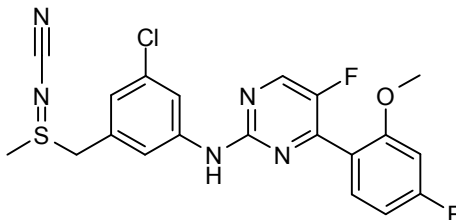


25 El Intermediario 56.5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 28.3 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 30 %) para dar el producto deseado.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (s,

1H), 6,79 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 56.6:

(rac)-[(3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



5

El Intermediario 56.6 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando N-{3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,47 (m 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).

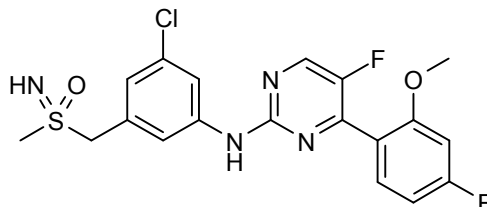
Preparación del producto final:

El Ejemplo 56 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[(3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 20 % hasta acetato de etilo).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,73 (ancho, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (ancho, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 57:

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

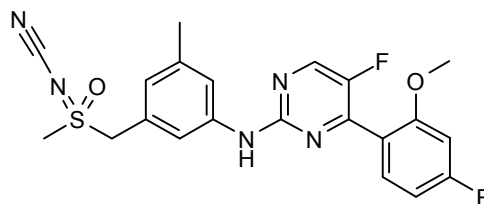


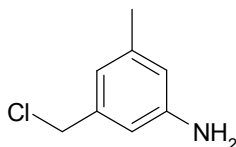
20 El Ejemplo 57 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[(3-cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM a DCM / EtOH 4:1).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,32 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

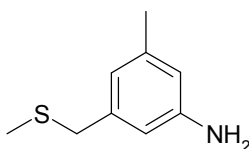
25 **Ejemplo 58:**

(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

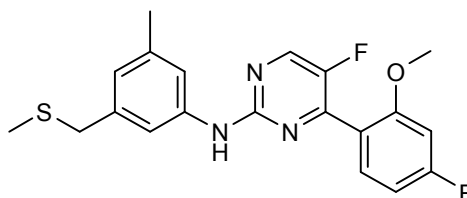


Preparación del Intermediario 58.1:**3-(Clorometil)-5-metil-anilina**

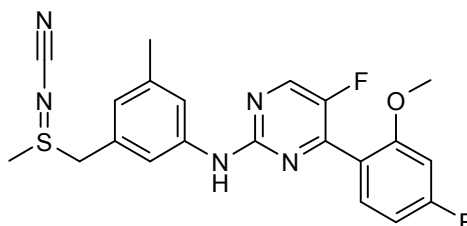
- 5 A una solución en agitación de alcohol 3-amino-5-metil-bencílico (6,32 g; 42,8 mmol; GL Syntech LLC, Hatfield, PA) en DCM (140 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (9,4 ml; 128 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El material resultante se disolvió en DCM nuevamente y se evaporó a sequedad para dar 3-(clorometil)-5-metil-anilina en bruto (9,5 g).

Preparación del Intermediario 58.2:10 **3-Metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina**

- 15 El Intermediario 58.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.1 usando 3-(clorometil)-5-metil-anilina.
RMN ¹H (300 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 6,30 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 58.3:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

- 20 El Intermediario 58.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo del 5 % al 32 %) para dar el producto deseado.
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,67 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 58.4:25 **rac-(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**

- 30 El Intermediario 58.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo al 25 % a acetato de etilo).
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,84 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,96 (td,

1H), 6,82 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

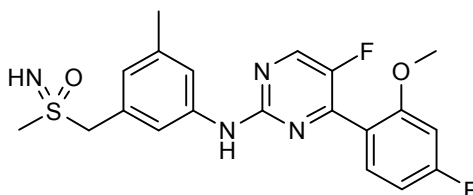
Preparación del producto final:

El Ejemplo 58 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando rac-(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ = 9,87 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,89 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 59:

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

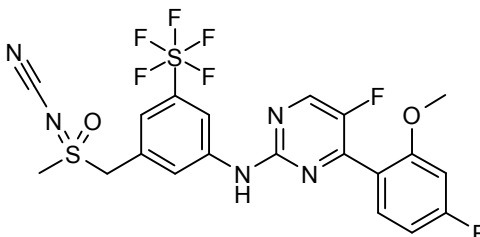


El Ejemplo 59 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,73 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,95 (td, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

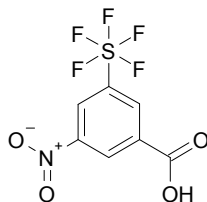
Ejemplo 60:

(rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida



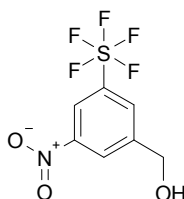
Preparación del Intermediario 60.1:

ácido 3-Nitro-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico

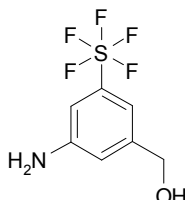


Se añadió gota a gota ácido nítrico (100 %; 4,1 ml) durante 30 minutos a una solución en agitación de ácido 3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzoico (5,1 g; 20,6 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en ácido sulfúrico (17,0 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 88 horas a temperatura ambiente. El lote se añadió cuidadosamente sobre hielo. El precipitado se separó, se lavó con agua y finalmente se recogió en acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua, se filtró usando un filtro Whatman y se concentró para dar el producto deseado (4,4 g; 15,0 mmol).

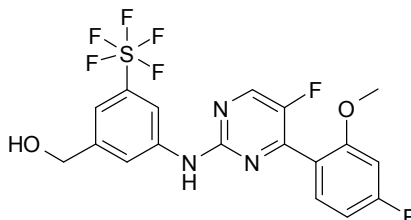
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 9,12 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,83 (m, 1H).

Preparación del Intermediario 60.2:**[3-Nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol**

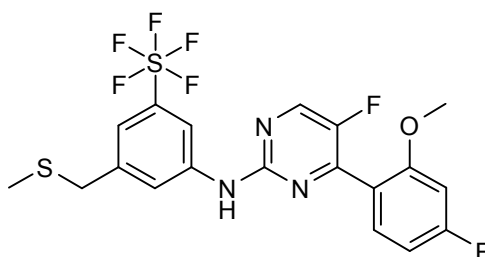
- 5 El Intermediario 60.2 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.1 usando ácido 3-nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)benzoico.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,92 (d, 2), 2,19 (t, 1H).

Preparación del Intermediario 60.3:**[3-Nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol**

- 10 El Intermediario 60.3 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 1.6 usando [3-nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol.
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 7,11 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,66 (ancho, 2H), 3,89 (ancho, 2H).

Preparación del Intermediario 60.4:**[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol**

- 15 El Intermediario 60.4 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 20.1 usando 2-cloro-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidina y [3-nitro-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1) para dar el producto deseado.
 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 60.5:**5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina**

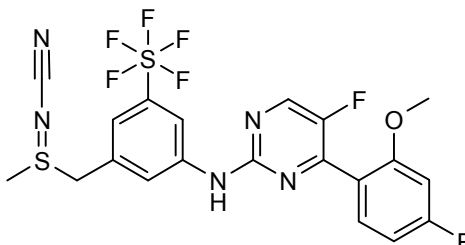
- 25 El Intermediario 60.5 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 24.3 usando [3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol. El lote

se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto deseado.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,34 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermediario 60.6:

- 5 **(rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida**



- 10 El Intermediario 60.6 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Intermediario 17.2 usando 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil}pirimidin-2-amina. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,41 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

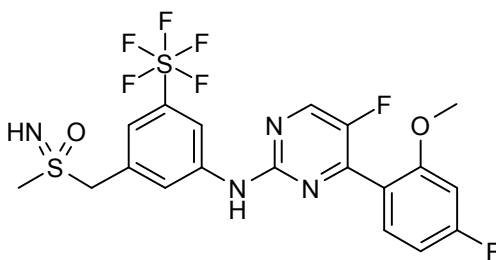
Preparación del producto final:

- 15 El Ejemplo 60 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 20 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden} cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,37 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,09 (s, 3H).

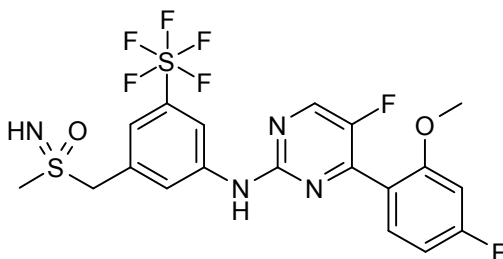
Ejemplo 61:

- 20 **(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil}pirimidin-2-amina**



- 25 El Ejemplo 61 se preparó en condiciones similares como las descritas en la preparación del Ejemplo 21 usando (rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden} cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 9:1).

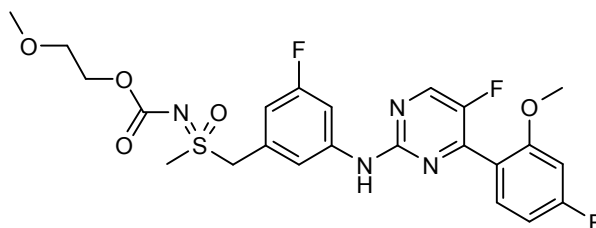
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (ancho, 1H).

Ejemplo 62 y 63:**Enantiómeros de****5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina**

5

Se separó (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina en sus enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xBomba Prep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B	
<i>Columna:</i>	Chiralpak OJ-H 5 μm 250x20 mm	
<i>Disolvente:</i>	EtOH / MeOH 50/50 (v/v)	
<i>Flujo:</i>	25 ml/min	
<i>Temperatura:</i>	TA	
<i>Solución:</i>	106 mg / 2,6ml de MeOH	
<i>Inyección:</i>	13 x 200 μl	
<i>Detección:</i>	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 62 Enantiómero 1	4,5 – 5,8	>99
Ejemplo 63 Enantiómero 2	6,5 – 8,5	>99

Ejemplo 64:10 **[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de 2-metoxietilo, enantiómero único**

15 Se añadió gota a gota carbonocloridato de 2-metoxietilo (18 μl; 0,15 mmol; Sigma-Aldrich Corporation) a una solución en agitación de 5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (Ejemplo 15; 50,0 mg; 0,12 mmol) en piridina (1,1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas antes de que el lote se concentrara. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de sodio. El lote se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Sistema Waters Autopurification: 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 ₂ O + HCOOH al 0,1 %

ES 2 588 102 T3

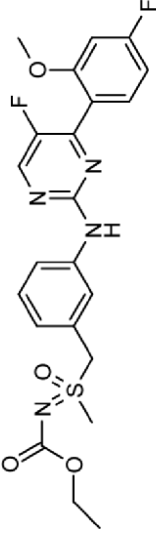
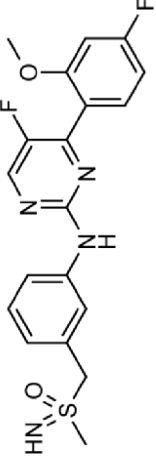
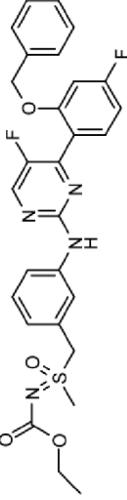
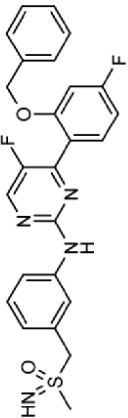
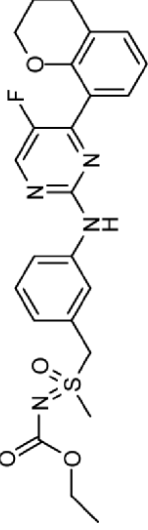
(continuación)

	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0–1 min B al 1 %, 1-8 min B al 1-99 %, 8-10 min B al 99 %
<i>Flujo:</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>	Rango de escaneo DAD 210–400 nm
	EM IEN+, IEN-, rango de barrido 160-1000 m/z

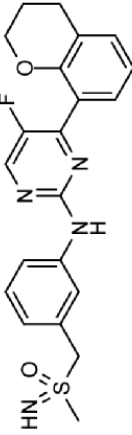
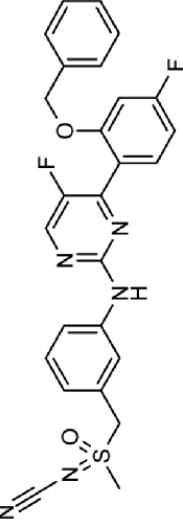
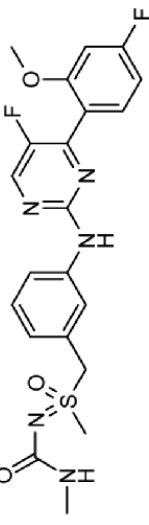
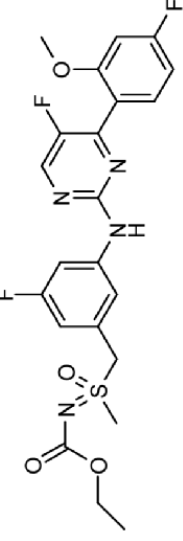
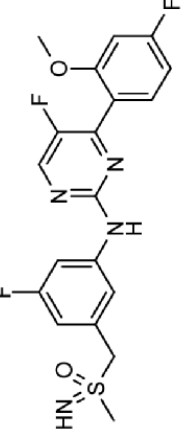
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,33 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,99 (s, 3H).

- 5 La siguiente Tabla 1 provee una visión general de los compuestos descritos la sección de ejemplos:

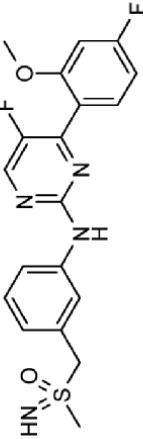
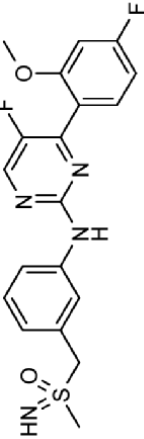
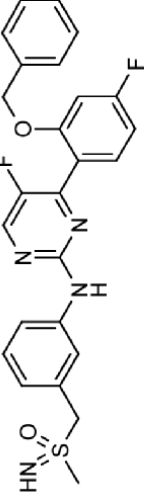
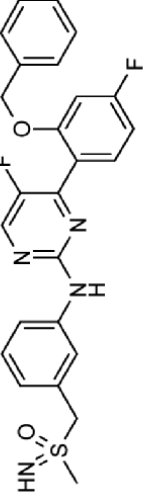
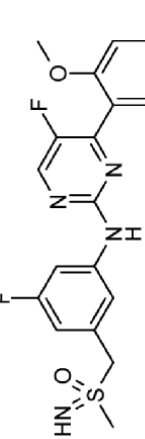
Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
1		(rac)-[3-[(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il)amino]bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
2		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil}pirimidin-2-amina
3		(rac)-[3-[(4-{2-(benciloxi)-4-fluorofenil}-5-fluoropirimidin-2-il)amino]bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
4		(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil}pirimidin-2-amina
5		(rac)-[3-[(4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo

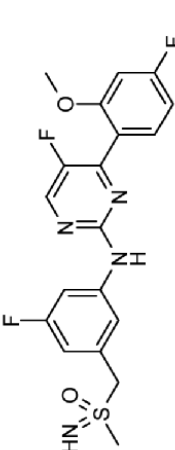
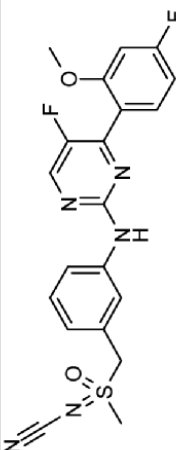
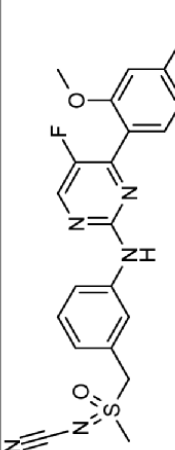
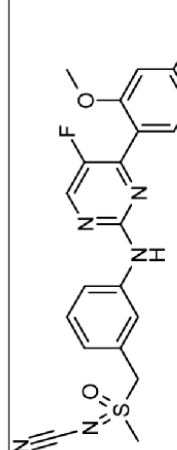
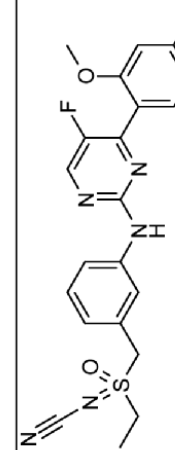
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
6		(rac)-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
7		(rac)-{[3-((4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il)amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
8		(rac)-1-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea
9		(rac)-[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
10		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-((S-metilsulfonimidoyl)metil)fenil}pirimidin-2-amina

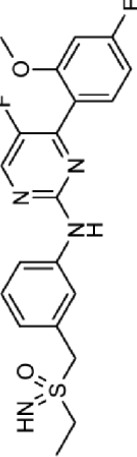
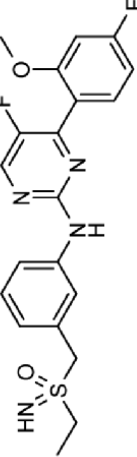
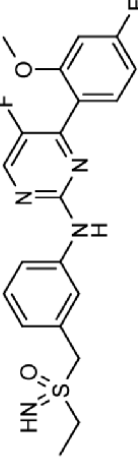
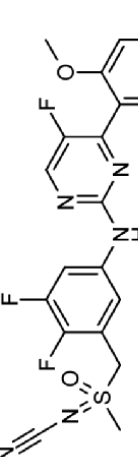
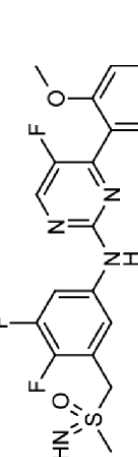
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
11		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
12		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
13		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
14		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
15		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
16		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metil-sulfonimidol)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
17		(rac)-[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
18		[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1
19		[(3-{[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2
20		(rac)-[Etil(3-{[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino}bencil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
21		(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoi)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
22		N-{3-[(S-Etilsulfonimidoi)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
23		N-{3-[(S-Etilsulfonimidoi)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
24		(rac)-[2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniiliden]cianamida
25		(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

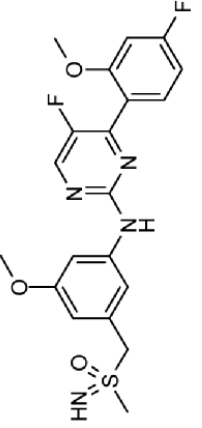
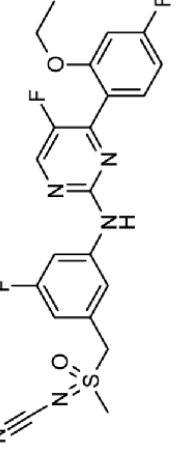
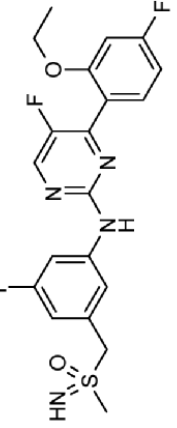
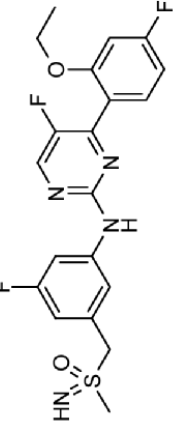
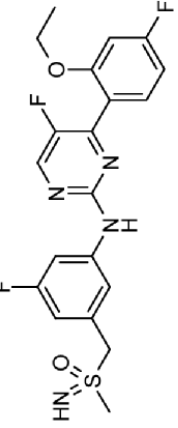
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
26		N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
27		N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
28		(rac)-[(3-Bromo-5-[(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil]-(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
29		(rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
30		N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
31		N-(3-Bromo-5-[(S)-metilsulfonimidoyl]metilfenil)-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
32		(rac)-[3-([5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)-5-metoxibencil](metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
33		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S)-metilsulfonimidoyl]metilfenil}pirimidin-2-amina
34		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S)-metilsulfonimidoyl]metilfenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
35		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
36		(rac)-[3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
37		(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}pirimidin-2-amina
38		4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
39		4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
40		(rac)-{[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
41		(rac)-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-5-(trifluorometil)encil}pirimidin-2-amina
42		(rac)-[Etil]{[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil]oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
43		(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
44		N-{3-[(S-etilsulfonimidil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina, enantiómero 1

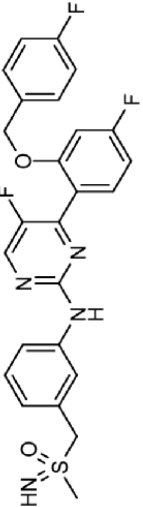
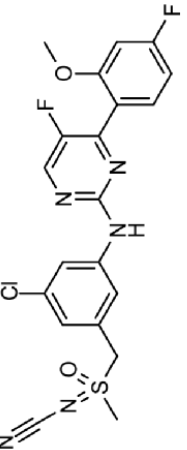
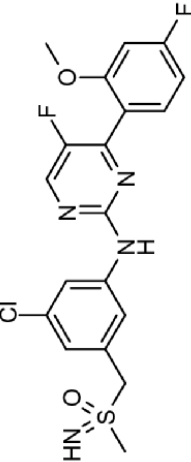
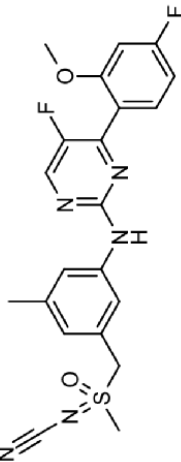
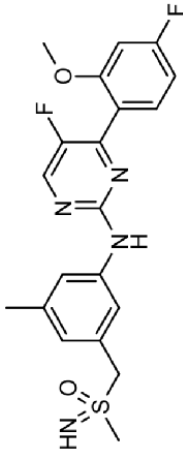
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
45		N-{3-[(S-etilsulfonimidoyl)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina, enantiómero 2
46		(rac)-{3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil]}(metil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
47		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina
48		(rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)óxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
49		(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoyl)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina

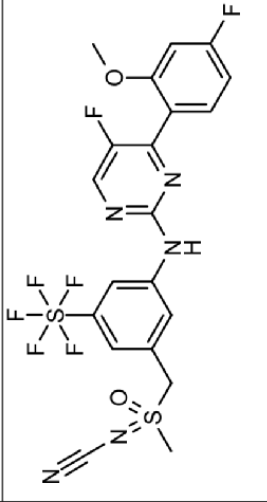
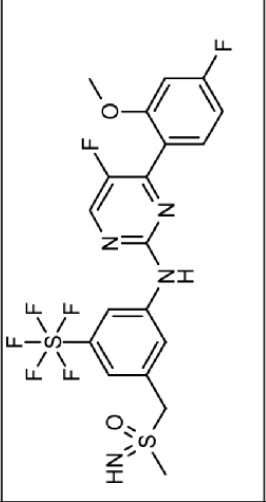
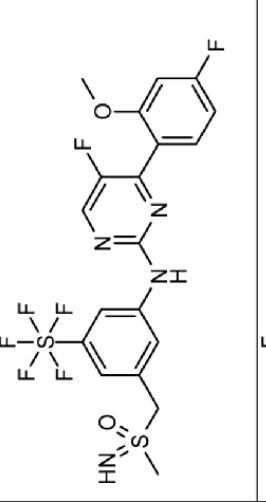
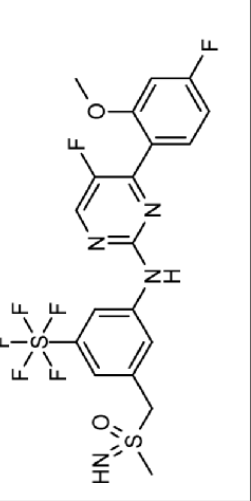
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
50		(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
51		(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
52		N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
53		N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
54		(rac)- [(3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbarnato de etilo

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
55		(rac)-5-Fluoro-4-[(4-fluorobencil)oxil]fenil}-N-{3-[(S)-metilsulfonimidol]metil}fenil}pirimidin-2-amina
56		(rac)-[(3-Cloro-5-[(5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
57		(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S)-metilsulfonimidol]metil}fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
58		(rac)-[(3-[(5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)-5-metilencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
59		(rac)-5-Fluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metil-5-[(S)-metilsulfonimidol]metil}fenil}pirimidin-2-amina

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
60		(rac)-{3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-ilamino]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
61		(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina
62		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
63		5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

(continuación)

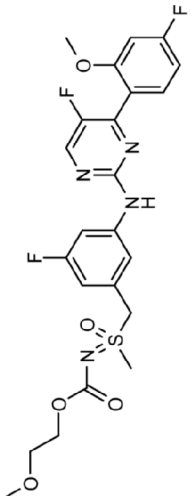
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre de compuesto
64		[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁵ -sulfaniliden]carbamato de 2-metoxietilo; enantiómero único
<p>Los valores de IC₅₀ (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no se han evaluado en este ensayo.</p> <p>①: Número de ejemplo ②: Ensayo de CDK9: CDK9/CycT1 quinasa como se describe para el Método 1a. de Materiales y Métodos ③: Ensayo de CDK2: CDK2/CycE quinasa como se describe para el Método 2. de Materiales y Métodos ④: Ensayo de CDK9: CDK9/CycT1 quinasa de valores elevados de ATP como se describe para el Método 1b. de Materiales y Métodos</p>		

Tabla 2: Inhibición para CDK9 y CDK2 de compuestos de acuerdo con la presente invención

①	Nombre del compuesto	②	③	④
1	(rac)-[3-([5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbarnato de etilo	8 nM	780 nM	38 nM
2	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	15 nM	1100 nM	248 nM
3	(rac)-{[3-([4-2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}carbarnato de etilo	9 nM	1100 nM	12 nM
4	(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	9 nM	850 nM	7 nM
5	(rac)-[3-([4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbarnato de etilo	14 nM	330 nM	14 nM
6	(rac)-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	8 nM	270 nM	67 nM
7	(rac)-{[3-([4-2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida	35 nM	20000 nM	25 nM
8	(rac)-1-[3-([5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea	7 nM	430 nM	23 nM
9	(rac)-[3-fluoro-5-([5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbarnato de etilo	8 nM	560 nM	12 nM
10	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	5 nM	220 nM	13 nM
11	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	5 nM	470 nM	95 nM
12	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	7 nM	540 nM	106 nM
13	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	8 nM	280 nM	2 nM
14	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	8 nM	480 nM	5 nM
15	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	6 nM	320 nM	27 nM
16	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	9 nM	310 nM	37 nM
17	(rac)-[3-([5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	3 nM	240 nM	8 nM
18	[3-([5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	8 nM	330 nM	7 nM
19	[3-([5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	7 nM	570 nM	11 nM
20	(rac)-[Etil(3-([5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)bencil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	2 nM	170 nM	9 nM
21	(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	5 nM	380 nM	135 nM

(continuación)

①	Nombre del compuesto	②	③	④
22	N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	7 nM	410 nM	96 nM
23	N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	7 nM	350 nM	125 nM
24	(rac)-[(2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	2 nM	73 nM	3 nM
25	(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	4 nM	170 nM	23 nM
26	N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	6 nM	210 nM	34 nM
27	N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	4 nM	180 nM	57 nM
28	(rac)-[(3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	4 nM	120 nM	2 nM
29	(rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	2 nM	86 nM	2 nM
30	N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	3 nM	110 nM	2 nM
31	N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	4 nM	120 nM	3 nM
32	(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	4 nM	130 nM	1 nM
33	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	3 nM	150 nM	5 nM
34	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	4 nM	210 nM	6 nM
35	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	4 nM	190 nM	6 nM
36	(rac)-[(3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	5 nM	290 nM	8 nM
37	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	6 nM	510 nM	60 nM
38	4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	4 nM	260 nM	29 nM
39	4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	240 nM	73 nM
40	(rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	4 nM	200 nM	4 nM
41	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina	2 nM	180 nM	3 nM
42	(rac)-[Etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	2 nM	160 nM	n.t.

(continuación)

①	Nombre del compuesto	②	③	④
43	(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	6 nM	290 nM	36 nM
44	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	4 nM	220 nM	35 nM
45	N-{3-[(S-etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	5 nM	250 nM	45 nM
46	(rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida	25 nM	630 nM	8 nM
47	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoroetil)encil}pirimidin-2-amina	6 nM	230 nM	5 nM
48	(rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	2 nM	220 nM	5 nM
49	(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	14 nM	410 nM	279 nM
50	(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	6 nM	250 nM	4 nM
51	(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	9 nM	410 nM	104 nM
52	N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	9 nM	580 nM	110 nM
53	N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	7 nM	380 nM	51 nM
54	(rac)-{[3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}carbamato de etilo	9 nM	350 nM	10 nM
55	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	5 nM	770 nM	4 nM
56	(rac)-{[3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida	4 nM	160 nM	2 nM
57	(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	5 nM	180 nM	7 nM
58	(rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida	3 nM	220 nM	2 nM
60	(rac)-{[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida	6 nM	320 nM	12 nM
61	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina	6 nM	290 nM	6 nM
62	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	5 nM	170 nM	5 nM
63	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	3 nM	200 nM	3 nM
64	{[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}carbamato de 2-metoxietilo; enantiómero único	3 nM	330 nM	3 nM

Tabla 3: Inhibición de proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, A2780, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por medio de compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe precedentemente (Método 3 de la sección Materiales y Métodos). Todos los valores de IC₅₀ (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no se han evaluado en este ensayo.

①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
	Nombre del compuesto						
1	(rac)-[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	280	350390	420470	480	n.t.	n.t.
2	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	270	360390	420460	510	250	
3	(rac)-[3-[(4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	720	580690	670550	800	n.t.	
4	(rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	320	330400	420470	390	n.t.	
5	(rac)-[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	490	390600	540560	920	n.t.	
6	(rac)-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	408	280350	340310	540	n.t.	
7	(rac)-[3-[(4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	1160	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	
8	(rac)-1-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]-3-metilurea	336	330350	310310	390	100	
9	(rac)-[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	304	120330	230210	420	n.t.	
10	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	130	140280	220140	360	120	
11	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	295	260370	400380	340	94	
12	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	400	380570	530360	720	100	
13	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	305	210350	340230	310	n.t.	
14	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	325	320360	380260	30	n.t.	
15	Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	320	240180	230220	260	64	
16	Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	292	190240	260290	300	57	
17	(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	310	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	79
18	(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1	420	120150	110170	140	n.t.	
19	(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2	280	150170	150200	280	n.t.	
20	(rac)-Etil[3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	111	100150	170130	200	72	
21	(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	535	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	290
22	N-{3-[(S-Etilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	976	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	
23	N-{3-[(S-Etilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	473	370430	340270	1200	n.t.	
24	(rac)-[2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	104	81	99	110	94	48
25	(rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	355	140330	340200	370	140	
26	N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	295	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	150
27	N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	285	190190	340310	370	180	
28	(rac)-[3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]bencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	103	58	110	62	83	110
29	(rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	107	74	130	100	74	130
30	N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	145	110	98	130	120	150
31	N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	169	59	90	120	98	130
32	(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]lamino]-5-metoxibencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	104	52	110	34	56	120
33	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	137	82	130	150	67	150
34	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	246	130	130	130	180	210
35	Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	128	130	120	130	140	150
36	(rac)-[3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]lamino]-5-fluorobencil(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	245	200210	300290	330	150	
37	(rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoidil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	304	140350	380350	350	180	

(continuación)

①	Nombre del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
384	(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	294	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	200
394	(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	397	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	200
40	(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	84	100	140	140	150	130	37
41	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina	102	110	120	150	150	220	42
42	(rac)-[Etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil]oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	126	34	34	61	30	33	41
43	(rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidol)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	269	200	200	290	240	320	150
44	N-{3-[(S-etilsulfonimidol)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1	297	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	180
45	N-{3-[(S-etilsulfonimidol)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2	313	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	97
46	(rac)-[3-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	899	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
47	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina	115	110	100	200	130	270	100
48	(rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil]oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	215	170	120	210	170	330	76
49	(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidol)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	730	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
50	(rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino)encil]oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	111	140	120	210	180	270	48
51	(rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidol)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina	930	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
54	(rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo	787	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
55	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-[[4-fluorobencil]oxil]fenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil}pirimidin-2-amina	796	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
60	(rac)-[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida	96	68	66	92	91	120	38
61	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidol)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina	441	37	41	110	57	130	83

①: Número de ejemplo

②: Inhibición de proliferación de células HeLa

③: Inhibición de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR

④: Inhibición de proliferación de células H460

⑤: Inhibición de proliferación de células DU145

⑥: Inhibición de proliferación de células Caco-2

⑦: Inhibición de proliferación de células B16F10

⑧: Inhibición de proliferación de células A2780

Tabla 4: Solubilidad termodinámica de compuestos de acuerdo con la presente invención en agua a pH 6,5 según se determinó mediante el procedimiento del recipiente en equilibrio de agitación descrito en el Procedimiento 4. de Materiales y Procedimientos.

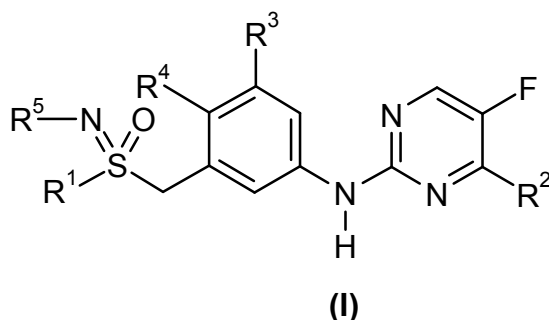
①	Nombre del compuesto	②
2	(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina	98
15	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	16
16	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	24
①: Número de ejemplo		
②: Solubilidad en mg/l.		

5 **Tabla 5:** Inhibición de ahidrasa carbónica 1 y ahidrasa carbónica 2 según se determinó mediante el ensayo de ahidrasa carbónica que se ha descrito anteriormente

①	Nombre del compuesto	②	③
11	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1	>10000 nM	> 10000 nM
16	5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2	> 10000 nM	> 10000 nM
①: Número de compuesto			
②: Inhibición de ahidrasa carbónica 1: los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM.			
③: Inhibición de ahidrasa carbónica 2: los valores de Cl_{50} (concentración inhibitoria a 50 % del efecto máximo) se indican en nM.			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)

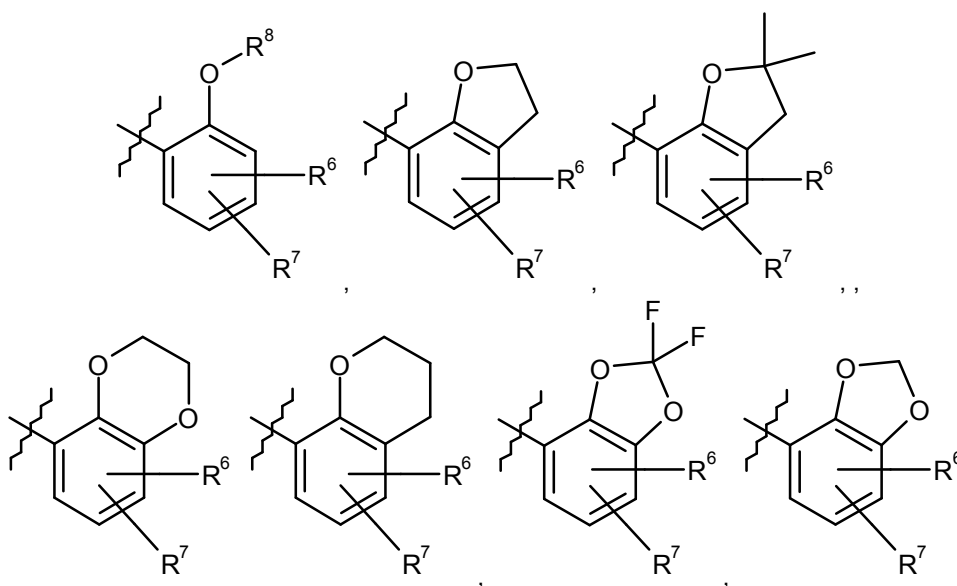


en la que

- 5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C_1-C_3 - o heteroaril-alquil C_1-C_3 -,

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

- 10 R^2 representa un grupo seleccionado entre



- 15 R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;
- R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

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

R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

R^8 representa un grupo seleccionado entre

- 25 a) un grupo alquil C_1-C_6 -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, alqueniil C_2-C_3 -, alquiniil C_2-C_3 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterociclil-, fenilo,

R⁹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

5 R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxil, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

10 o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃- y
R⁴ representa hidrógeno,

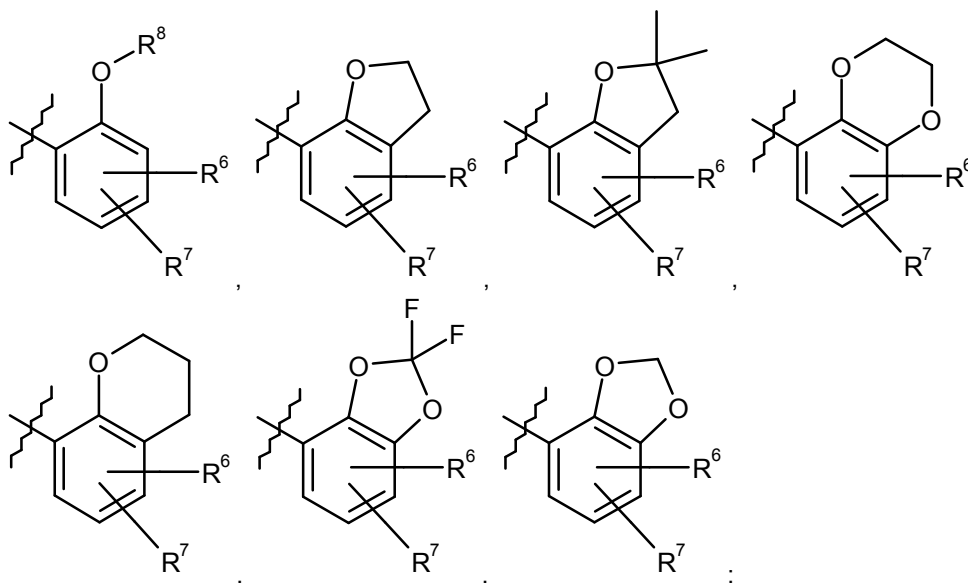
15 o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxil, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

R² representa un grupo seleccionado entre



25 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo

30 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, en forma idéntica o diferente, entre halógeno, hidroxil, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

35 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

b) un grupo cicloalquil C₃-C₇-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;

c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, alquenil C₂-C₃-, alquinil C₂-C₃-;

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

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

f) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

g) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

h) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

i) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

j) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

k) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, NH₂, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

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

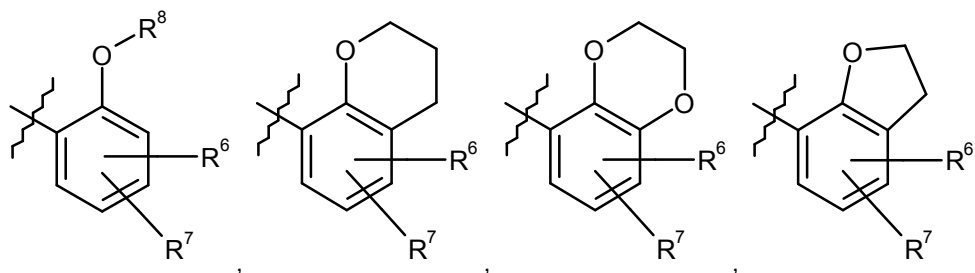
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-;

R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

10 a) un grupo alquil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, C₁-C₃-fluoroalcoxi, alcoxi C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, heteroarilo,

15 en el que dicho grupo cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

20 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

25 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

30 d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

35 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

40 f) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

45 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, hidroxilo, -NH₂, dialquilamio-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-.

40 R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₃-;

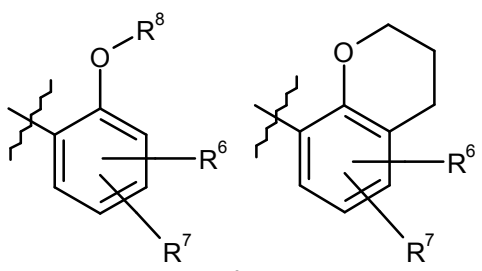
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

45 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-;

R² representa un grupo seleccionado entre



R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

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

5 R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, ciano, halo-alquil C₁-C₃-;

10 b) un grupo fenil-alquil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

15 c) un grupo heteroaril-alquil C₁-C₃-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, C₁-C₃-alquilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

d) un grupo cicloalquil C₃-C₆-alquil C₁-C₃-, grupo cicloalquil C₃-C₆- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

20 e) un grupo heterociclil-alquil C₁-C₃-, grupo heterociclilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

f) un grupo fenil-ciclopropil-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, alquil C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

25 g) un grupo heteroaril-ciclopropil-, grupo heteroarilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno, ciano, C₁-C₃-alquilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-;

R⁹ representa un grupo alquil C₁-C₃-;

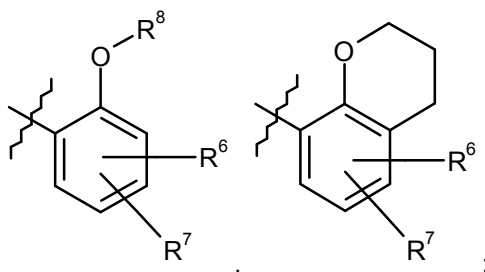
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₂-;

30 o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃- o ciclopropilo;

R² representa un grupo seleccionado entre



35 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

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

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

40 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C₁-C₃-;

b) un grupo fenil-alkil C₁-C₃-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, seleccionados en forma idéntica o diferente entre el grupo de halógeno;

R⁹ representa un grupo alkil C₁-C₂-;

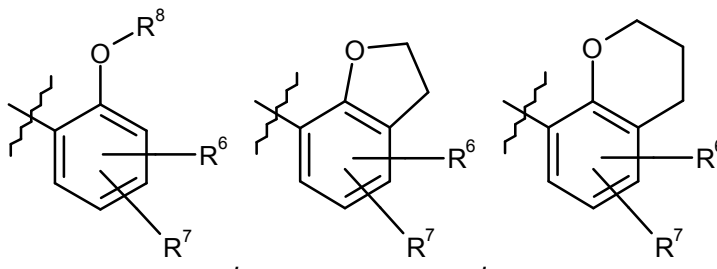
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alkil C₁-C₂-;

5 o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre C₁-C₃-alkil o ciclopropil-,

R² representa un grupo seleccionado entre



10 R³, R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, -SF₅, alkil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₂- o CF₃-,

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

15 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alkil C₁-C₃-, que está opcionalmente sustituido con flúor,

b) un grupo fenil-alkil C₁-C₂-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con halógeno,

R⁹ representa un alkil C₁-C₆-, que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₃-,

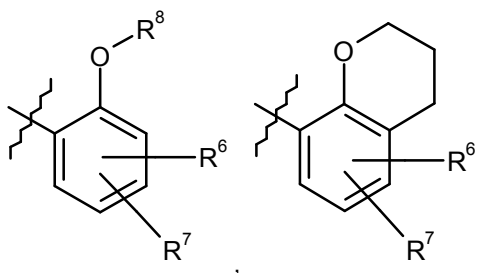
R¹⁰, R¹¹ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o un alkil C₁-C₆-,

20 o sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

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

R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo seleccionado entre



25 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno;

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

R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;

30 R⁸ representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo;

b) un grupo bencilo;

R⁹ representa un grupo etilo;

R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;

35 R¹¹ representa un grupo metilo;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre
 (rac)-[(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 5 (rac)-[[3-[[4-[2-(benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 (rac)-4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[[3-[[4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 10 (rac)-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-8-il)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[[3-[[4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-1-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-3-metilurea
 (rac)-[[3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo
 15 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 20 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 [[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1
 25 [[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2
 (rac)-[Etil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 30 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[2,3-Difluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 35 N-{3,4-Difluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[3-Bromo-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 40 N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[3-[[4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 45 (rac)-4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 50 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[Etil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 N-{3-[(S-Etilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
 55 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoroetil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoroetil)fenil}pirimidin-2-amina
 (rac)-[Ciclopropil(3-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]fenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 60 (rac)-[Ciclopropil(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida
 (rac)-N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina
 N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 1
 65 N-{3-[(S-Ciclopropilsulfonimidoil)metil]-5-fluorofenil}-5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-amina; enantiómero

2

(rac)-[3-[[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de etilo

(rac)-5-Fluoro-4-{4-fluoro-2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

5 (rac)-[(3-Cloro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

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

(rac)-[(3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

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

10 (rac)-[[3-[[5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida

(rac)-5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina

5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

15 5-Fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2

[(3-fluoro-5-[[5-fluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)pirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]carbamato de 2-metoxietilo; enantiómero único

o sus sales, solvatos o sales de solvatos fisiológicamente aceptables.

20 10. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares.

25 11. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de carcinomas de pulmón, carcinomas de próstata, carcinomas cervicales, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovarios.

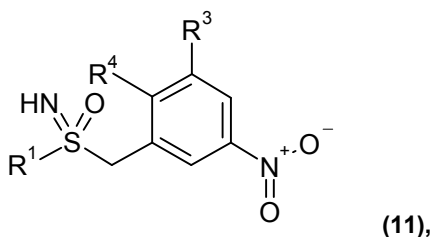
12. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.

30 14. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares.

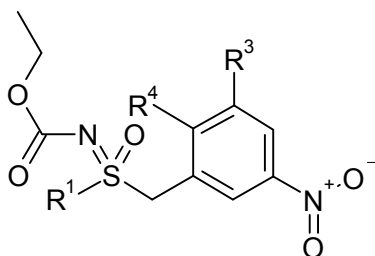
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares.

16. Un compuesto de fórmula general (11)



35 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

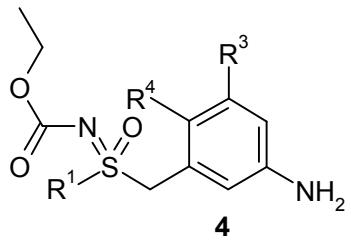
17. Un compuesto de fórmula general (12)



40

en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

18. Un compuesto de fórmula general (4)



5 en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.