

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 232**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/EP2013/071461**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13777039 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2909183**

54 Título: **4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il aminas que contienen un grupo sulfona**

30 Prioridad:

18.10.2012 EP 12189137

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2017

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 597 232 T3

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

DESCRIPCIÓN

4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il aminas que contienen un grupo sulfona

La presente invención se refiere a derivados de 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-il amina de fórmula general (I) como se describe y se define en el presente documento, y procedimientos para su preparación, y compuestos de fórmula (I) para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de trastornos hiper-proliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas víricamente y/o de enfermedades cardiovasculares. La invención se refiere adicionalmente a compuestos intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula general (I).

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

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

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

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

La actividad desregulada de la actividad de cinasa CDK9 del heterodímero de PTEFb está asociada a una diversidad de configuraciones patológicas humanas tales como enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, el cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares:

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

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

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

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

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

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

Los documentos WO2008129070 y WO2008129071 describen ambos aminopiridinas 2,4-disustituidas como inhibidores de CDK en general. También se afirma que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (documento WO2008129070) y como inhibidores de CDK5 (documento WO2008129071), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de CI_{50} de CDK9 (documento WO2008129070) o de CI_{50} de CDK5 (documento WO2008129071). Estos compuestos no contienen un átomo de flúor en la posición 5 del núcleo de pirimidina.

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

El documento WO2005026129 desvela aminopirimidinas 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibitorio sobre la actividad de proteína cinasas de diversas proteína cinasas, en particular CDK2, CDK4 y CDK9.

El documento WO2011116951 desvela derivados de triazina sustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos.

El documento WO2012117048 desvela derivados de triazina disustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos.

El documento WO2012117059 desvela derivados de piridina disustituidos como inhibidores de CDK9 selectivos.

El documento EP1218360 B1, que corresponde a los documentos US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados de triazina como inhibidores de cinasa, pero no desvela inhibidores de CDK9 potentes o selectivos.

El documento WO2008079933 desvela derivados de aminopiridina y aminopirimidina y su uso como inhibidores de CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 o CDK9.

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

El documento WO2011026917 desvela carboxamidas obtenidas a partir de 4-fenilpiridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

El documento WO2012066065 desvela fenil-heteroaril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad hacia CDK9 sobre otras isoformas de CDK, sin embargo, la divulgación los datos de inhibición de CDK se confinan a CDK 9. No se desvela ningún sistema de anillo bicíclico unido a la posición C4 del núcleo de pirimidina. Dentro del grupo unido a C4 del núcleo de pirimidina, los alcoxi fenilos pueden considerarse como incluidos, pero no hay ninguna sugerencia para un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido a C5 del anillo de pirimidina, y una anilina en C2 de la pirimidina, que tiene un grupo sulfoni-

metileno sustituido en la posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos poseen típicamente un grupo cicloalquilo sustituido como R¹ pero no fenilo.

El documento WO2012066070 desvela compuestos 3-(aminoaril)-piridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

5 El documento WO2012101062 desvela compuestos bi-heteroarilo sustituidos que tienen un núcleo de 2-aminopiridina como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

El documento WO2012101063 desvela carboxamidas obtenidas a partir de 4-(heteroaril)-piridin-2-aminas sustituidas como inhibidores de CDK9.

10 El documento WO 2012101064 desvela compuestos de N-acil pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9.

El documento WO 2012101065 desvela compuestos de pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9. El núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

15 El documento WO 2012101066 desvela los compuestos de pirimidina biarilo como inhibidores de CDK9. La sustitución de R1 del grupo amino unido al núcleo heteroaromático está confinada a grupos no aromáticos, pero no incluye fenilos sustituidos. Además, el núcleo biarilo consiste obligatoriamente en dos anillos heteroaromáticos.

20 El documento WO 2013037896, publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe 5-fluoropirimidinas disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9. El documento desvela 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}pirimidin-2-amina como compuesto intermedio 16.2 pero no como un compuesto activo que inhibe CDK9.

El documento WO 2013037894 desvela derivados de 5-fluoropirimidina disustituidos que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9.

Wang y col. (Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010) describen inhibidores de CDK transcripcionales de 2-anilino-4-(tiazol-5-il)pirimidina, que muestran actividad anticancerosa en modelos animales.

25 El documento WO2004009562 desvela inhibidores de triazina cinasa sustituida. Para los compuestos seleccionados, se presentan los datos de ensayo CDK1 y CDK4, pero no los datos CDK9.

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

30 El documento WO2010009155 desvela derivados de triazina y pirimidina como inhibidores de histona desacetilasa y/o cinasas dependientes de ciclina (CDK). Para los compuestos seleccionados, se describen los datos de ensayo CDK2.

35 El documento WO2003037346 (correspondiente a los documentos US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1, US2003153570A1) se refiere a aril triazinas y usos de las mismas, incluyendo inhibir la actividad del ácido aciltransferasa beta lisofosfatídica (LPAAT-beta) y/o la proliferación de células, tales como células tumorales.

El documento WO2008025556 describe carbamoil sulfoximidias que tienen un núcleo de pirimidina, que son útiles como inhibidores de cinasa. No se presenta ningún dato CDK9. No se ilustra ninguna molécula, que posee un núcleo de fluoropirimidina.

40 El documento WO2002066481 describe derivados de pirimidina como inhibidores de cinasa dependientes de ciclina. CDK9 no se menciona y no se presenta ningún dato CDK9.

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

45 El documento WO2009032861 describe pirimidinil aminas sustituidas como inhibidores de JNK cinasa. Los ejemplos específicos se central principalmente en compuestos que tienen un núcleo pirimidina.

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

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

de la técnica anterior, tales como:

- actividad y/o eficacia mejoradas,
- perfil beneficioso de selectividad por cinasas de acuerdo con la necesidad terapéutica respectiva,
- perfil mejorado de efectos secundarios, tal como menores efectos secundarios indeseados, menor intensidad de los efectos secundarios, o (cito)toxicidad reducida,
- propiedades fisicoquímicas mejoradas, tales como solubilidad en agua y fluidos corporales,
- propiedades farmacocinéticas mejoradas, que permiten, por ejemplo, la reducción de la dosis o un esquema de dosificación más fácil
- fácil fabricación de la sustancia farmacológica, por ejemplo, mediante rutas sintéticas más cortas o facilidad de purificación.

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

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la cinasa CDK9 que muestren una mayor potencia para inhibir la actividad de CDK9 (demostrada mediante un menor valor de CI_{50} para CDK9/Ciclina T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

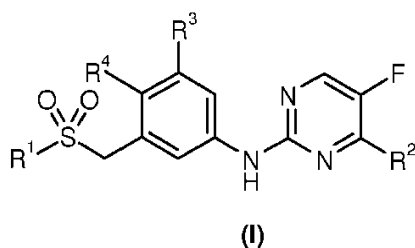
Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9 que muestren un aumento de la potencia para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que muestren una mejora actividad anti-proliferativa en las líneas de células de tumor, tales como HeLa, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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

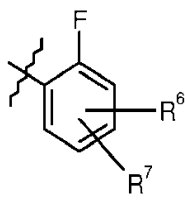
Se prefiere que la selectividad CDK9/CDK2 sea mayor de 5, más preferiblemente mayor de 10, incluso más preferiblemente mayor de 15, particularmente preferiblemente mayor de 25, y mucho más preferiblemente mayor de 100.

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



en la que

- 35 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 la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados 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-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;
- 40 R^2 representa un grupo



R^3 , R^4 representan, independientemente 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 -, hidroxil, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -,

5 R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos,
con la condición de que el compuesto no sea
4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina.

10 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 mencionada en lo sucesivo en el presente documento que se incluyen por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que se incluyen por la fórmula (I) y se mencionado en lo sucesivo en el presente documento como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que se incluyen por la fórmula (I) y se mencionan en lo sucesivo en el presente documento ya no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención, dependiendo de su estructura, pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención se refiere a los enantiómeros o diastereómeros y mezclas respectivas de los mismos. Los constituyentes estereoisoméricamente puros pueden aislarse de manera conocida de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros.

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

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

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

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

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

45 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 preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales sódicas y potásicas), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio obtenidas a partir de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, a modo de ejemplo, y preferiblemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilidipropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base Sovak, t 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ión de amonio cuaternario que puede obtener, por ejemplo, por cuaternización de un grupo que contiene nitrógeno básico con agentes como

alquilhaluros inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquilsulfatos como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decil-, lauril-, miristil- y estearilo, aralquilhaluros como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Los ejemplos de iones de amonio cuaternario adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, o *N*-bencil-*N,N,N*-trimetilamonio.

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

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

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como 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 más atómica que se encuentra normalmente o de forma predominante 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, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ³H o ¹⁴C, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos trititados y carbono-14, es decir, ¹⁴C, se prefieren particularmente por su fácil preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica tal como por los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos en lo sucesivo en la presente usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Por consiguiente, la presente invención incluye todas las sales, polimorfos, hidratos, solvatos, y formas diastereoisoméricas posibles de los compuestos de la presente invención como sal individual, polimorfo, hidrato, solvato, o forma diastereoisomérica, o como mezcla de más de una sal, polimorfo, hidrato, solvato, o forma diastereoisomérica en cualquier proporción.

Para los propósitos de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se indique otra cosa:

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

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

El término "cicloalquilo C₃-C₇" se entenderá como preferiblemente refiriéndose a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces, por ejemplo, cicloalqueno, tal como un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclohexeno o ciclohepteno, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede ser a cualquier átomo de carbono de dicho anillo, ser saturado o insaturado. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₄-C₆, un cicloalquilo C₅-C₆ o un ciclohexilo.

El término "cicloalquilo C₃-C₅" se entenderá que se refiere preferiblemente a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular, dicho grupo cicloalquilo C₃-C₅ es un anillo hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferiblemente, dicho grupo "cicloalquilo C₃-C₅" es un grupo ciclopropilo.

- 5 El término "cicloalquilo C₃-C₆" se entenderá que se refiere preferiblemente a un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular, dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es un anillo hidrocarburo monocíclico, tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 El término "heterociclilo" se entenderá que se refiere a un anillo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene adicionalmente 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Particularmente, el término "heterociclilo" se entenderá que se refiere a un "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros".

15 La expresión "un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" se entenderá que se refiere a un anillo hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que contiene adicionalmente 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un heterociclilo C₃-C₉ se entenderá que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente, en caso de un heteroátomo, el anillo es de 4 a 10 miembros, en caso de dos heteroátomos, el anillo es de 5 a 11 miembros y en caso de tres heteroátomos, el anillo es de 6 a 12 miembros.

20 Dicho anillo heterocíclico es, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico tal 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, piperazinilo, o chinuclidinilo. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4*H*-piranilo, 2*H*-piranilo, 2,5-dihidro-1*H*-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4*H*-1,3,4-tiadiazinilo, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotienilo, 2,3-dihidrotienilo, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo, o 4*H*-1,4-tiazinilo, o puede estar benzocondensado.

Particularmente, un heterociclilo C₃-C₇ se entenderá que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente, en caso de un heteroátomo, el anillo es de 4 a 8 miembros, en caso de dos heteroátomos, el anillo es de 5 a 9 miembros, y en caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 10 miembros.

30 Particularmente, un heterociclilo C₃-C₆ se entenderá que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos en el anillo. Por consiguiente, en caso de un heteroátomo el anillo es de 4 a 7 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de 5 a 8 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de 6 a 9 miembros.

35 Particularmente, el término "heterociclilo" se entenderá 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 que se han mencionado anteriormente (un "anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente (un "anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros"), más particularmente dicho anillo heterocíclico es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que se entenderá como que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente, preferiblemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente.

45 El término "alcoxi C₁-C₆" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi, *iso*-pentiloxi, *n*-hexiloxi, o un isómero de los mismos. Particularmente, el grupo "alcoxi C₁-C₆" es un grupo "alcoxi C₁-C₄", un grupo "alcoxi C₁-C₃", un grupo metoxi, etoxi o propoxi, preferiblemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Se prefiere adicionalmente un grupo "alcoxi C₁-C₂", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

50 El término "fluoroalcoxi C₁-C₃" se entenderá que se refiere preferiblemente a 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, de forma idéntica o diferente, por uno o más 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-, 3,3,3-trifluoropropoxi- particularmente un grupo "fluoroalcoxi C₁-C₂".

55 El término "alquilamino-" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo alquilamino con un grupo alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente. Alquilamino (C₁-C₃-), por ejemplo, se refiere a un grupo monoalquilamino con 1, 2 o 3 átomos de carbono, alquilamino (C₁-C₆-) con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilamino-" comprende, por ejemplo, metilamino-, etilamino-, *n*-propilamino-, isopropilamino-, *terc*-butilamino-, *n*-pentilamino- o *n*-hexilamino-.

El término "dialquilamino-" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineal o ramificado como se ha definido anteriormente, que son independientes entre sí. Dialquilamino (C₁-C₃)-, por ejemplo, representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo, cada uno de los cuales tiene de 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamino-" comprende, por ejemplo: N,N-Dimetilamino-, N,N-Dietilamino-, N-Etil-N-metilamino-, N-Metil-N-n-propilamino-, N-Isopropil-N-n-propilamino-, N-t-Butil-N-metilamino-, N-Etil-N-n-pentilamino- y N-n-Hexil-N-metilamino-.

La expresión "amina cíclica" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo amina cíclica. Preferiblemente, una amina cíclica se refiere a un grupo monocíclico saturado con 4 a 10, preferiblemente de 4 a 7 átomos en el anillo, de los cuales al menos un átomo en el anillo es un átomo de nitrógeno. 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.

El término "halo-alquil C₁-C₃-" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el que el término "alquilo C₁-C₃-" se ha definido anteriormente, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, de forma idéntica o diferente, es decir, un átomo de halógeno que es independiente entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. El grupo halo-alquil C₁-C₃- preferido es un fluoro-alquil C₁-C₃-, o, usando como sinónimo, un grupo fluoroalquil C₁-C₃-, tal como, por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃, preferiblemente es -CF₃.

El término "fenil-alquil C₁-C₃-" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "fenil-alquil C₁-C₃-" es un fenil-alquil C₁-C₂-, preferiblemente es un grupo bencil-.

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

La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se entiende que se refiere preferiblemente a un sistema anular monovalente y aromático que tiene 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, el "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" se entiende que se refiere preferiblemente a un sistema anular monovalente y aromático que tiene 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

El término "heteroaril-alquil C₁-C₃-" se entenderá que se refiere preferiblemente a un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en los que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilo C₁-C₃, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, el "heteroaril-alquil C₁-C₃-" es un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, piridinil-alquil C₁-C₃-, piridinilmetil-, piridiniletíl-, piridinilpropil-, -pirimidinil-alquil C₁-C₃-, pirimidinilmetil-, pirimidiniletíl-, pirimidinilpropil-, preferiblemente piridinilmetil- o piridiniletíl- o pirimidiniletíl- o pirimidinilpropil-.

El término "C₁-C₁₀", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₁₀" se entenderá que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Se entenderá que adicionalmente que dicho término "C₁-C₁₀" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

De forma análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₁-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" se entenderá que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá adicionalmente que dicho término "C₁-C₆" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo 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 forma análoga, como se usa en el presente documento, el término "C₁-C₃", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃" o "fluoroalcoxi C₁-C₃" se entenderá que se refiere a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir 1, 2 o 3 átomos de carbono. Se entenderá adicionalmente que dicho término "C₁-C₃" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo 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 este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C₃-C₆", se entenderá que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá adicionalmente que dicho término "C₃-C₆" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo 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", se entenderá que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se entenderá adicionalmente que dicho término "C₃-C₇" ha de interpretarse como cualquier sub-intervalo 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 representa el sitio de unión en la molécula.

Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que se refiere a una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, incluso más particularmente una o dos veces.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que se desplaza en una reacción química como especie estable tomando con éste los electrones de unión. Preferiblemente, un grupo saliente se selecciona entre el grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanosulfonilo, (4-bromobenceno)sulfonilo, (4-nitrobenceno)sulfonilo, (2-nitrobenceno)sulfonilo, (4-isopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-triisopropilbenceno)sulfonilo, (2,4,6-trimetilbenceno)sulfonilo, (4-terc-butilbenceno)sulfonilo, bencenosulfonilo y (4-metoxibenceno)sulfonilo.

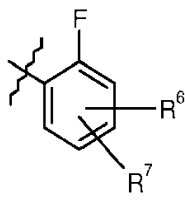
Cuando se usa en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, ésta se toma para referirse también a un único compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

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

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

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados 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, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² representa un grupo



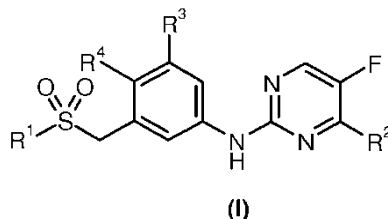
R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, 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-;
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

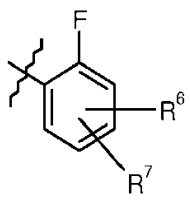
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



5 en la 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-,
en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-,
10 fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -
OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² representa un grupo



R³ representa un grupo trifluorometilo;

15 R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, SF₅, alquil C₁-
C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

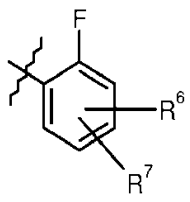
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de
flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos,

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇-, fenilo, o fenil-alquil C₁-C₃-,
en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-,
25 fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -
OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² representa un grupo



R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil
C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

30 R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi
C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

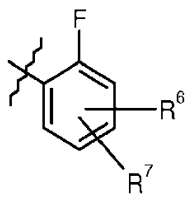
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de
flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

en la que

- 5 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, o fenil-alquil C₁-C₃-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;
- R² representa un grupo

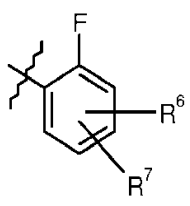


- 10 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 15 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇ o fenil-alquil C₁-C₃-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₆,
- R² representa un grupo

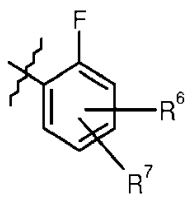


- 20 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor;
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 25 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆- o cicloalquilo C₃-C₅, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de amino, alcoxi C₁-C₃, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂;
- R² representa un grupo

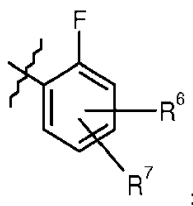


- 30 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅ o halo-alquil C₁-C₃-;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de amino, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂;
- R² representa un grupo

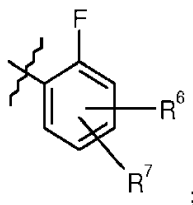


- 5 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o halo-alquil C₁-C₃-;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-;
- R² representa un grupo

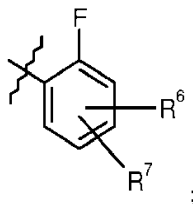


- 15 R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

20 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₄-, cicloalquilo C₃-C₆ o fenil-alquil C₁-C₂-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₃;
- 25 R² representa un grupo

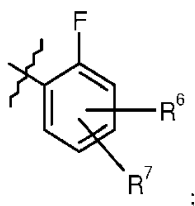


- R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor,
- R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor o alcoxi C₁-C₃-,

30 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₅-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C₁-C₆-;
- 35 R² representa un grupo

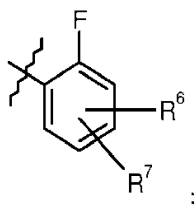


- 5 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 10 R^1 representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropil-, ciclopropilo, terc-butil-, ciclohexilo, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, metoxi-, $-OP(O)(OH)_2$;
 R^2 representa un grupo

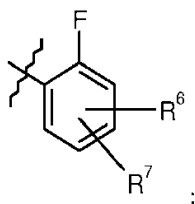


- 15 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 20 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_5 -, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ;
 R^2 representa un grupo

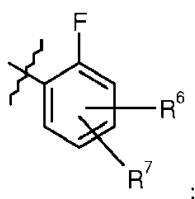


- 25 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

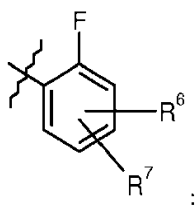
- 30 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 - o fenil-alquil C_1-C_2 -, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o metoxi,
 R^2 representa un grupo



- 5 R^3 representa un átomo de hidrógeno o flúor,
 R^4 representa un átomo de hidrógeno,
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor, o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

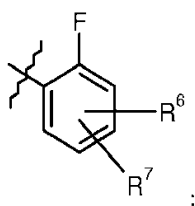
- R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_4 o ciclopropilo, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;
 R^2 representa un grupo



- 10 R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de flúor, $-SF_5$ o un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 ;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;
 15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

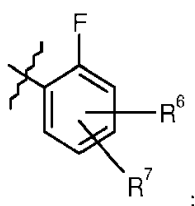
- R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_3 ;
 R^2 representa un grupo



- 20 R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo fluoroalquilo C_1-C_3 ;
 R^4 representa un átomo de hidrógeno;
 R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor;
 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R^1 representa un grupo metilo;
 R^2 representa un grupo



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

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo;

10 R² representa un grupo seleccionado entre 2,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo o 2,4,5-trifluorofenilo;

R³ representa un átomo de flúor, -SF₅ o un grupo trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

15 R¹ representa un grupo metilo o isopropilo;

R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados 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, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

30 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados 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, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo fenilo o heteroarilo,

35 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados 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, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇-, fenilo, o fenil-alquil C₁-C₃-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas., -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo;

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de hidroxilo, metoxi, -OP(O)(OH)₂.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquilo C₃-C₇ o fenil-alquil C₁-C₃-,

en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₆.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₄-, cicloalquilo C₃-C₆ o fenil-alquil C₁-C₂-,

- 5 en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo de hidroxilo o alcoxi C₁-C₃.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆- o cicloalquilo C₃-C₅-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de amino, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo de amino, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o ciclopropilo, en la que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un grupo metoxi.

- 15 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

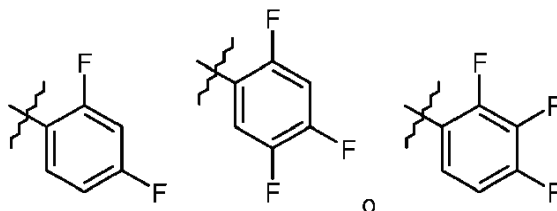
En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo.

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

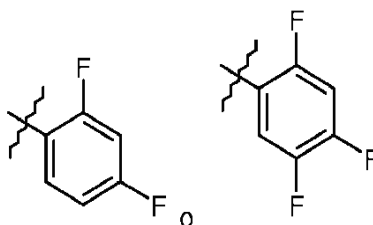
En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo metilo.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo isopropilo.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre

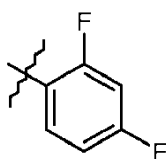


En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R² representa un grupo seleccionado entre



30

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



En otra realización, la invención se refiere a 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-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-,

fluoroalcoxi C₁-C₃-, y R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxí, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxí, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, y R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴, representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización, la invención se refiere a 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-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ y R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o halo-alquil C₁-C₃-.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅ o halo-alquil C₁-C₃-, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de flúor, -SF₅ o un grupo fluoro-alquilo C₁-C₃, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

30 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₃, y en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor, -SF₅ o un grupo trifluorometilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

35 En una realización más preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa -SF₅, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo, y en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

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

En otra realización, la invención se refiere a 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-, hidroxí, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅ o halo-alquil C₁-C₃-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de halógeno.

50

- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de flúor, $-SF_5$ o un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 .
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo fluoro-alquilo C_1-C_3 .
- 5 En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de flúor, $-SF_5$ o un grupo trifluorometilo.
- En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de flúor.
- 10 En una realización mucho más preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa $-SF_5$.
- En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un grupo fluoroalquilo C_1-C_3 .
- En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo trifluorometilo.
- 15 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un átomo de hidrógeno.
- En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo trifluorometilo;
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa 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 -, hidroxil, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.
- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_2 -, alcoxi C_1-C_2 -, halo-alquil C_1-C_2 -, fluoroalcoxi C_1-C_2 -.
- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 35 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un átomo de flúor.
- En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa un átomo de hidrógeno.
- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 y R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 y R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor o alcoxi C_1-C_3 -.
- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 representa un átomo de flúor y R^7 representa un átomo de hidrógeno.
- En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R^6 está en la posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor y R^7 representa un átomo de

hidrógeno, o un átomo de flúor en la posición *meta* con respecto a la 5-fluoro pirimidina.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ está en la posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a 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-, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a 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-, haloalquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.

En otra realización, la invención se refiere a 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.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

- 15 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ está en la posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a 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-, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra realización, la invención se refiere a 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-.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a 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 una realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno, o un átomo de flúor en la posición *meta* con respecto a la 5-fluoro pirimidina.

- 30 En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de flúor en la posición *meta* con respecto a la 5-fluoro pirimidina.

En otra realización particularmente preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.

Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier sub-combinación en cualquier realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I), anteriormente.

- 35 Aún más particularmente, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) que se desvelan en la sección Ejemplos de este texto, a continuación.

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

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

- 40
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 - N-{3-[(terc-Butilsulfonil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonil]metil}fenil}pirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

45

 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-N-{3-[(etilsulfonil)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
 - N-{3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina

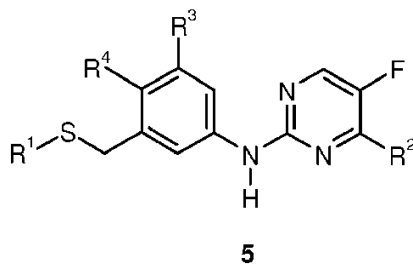
50

 - 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina

- 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
- 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

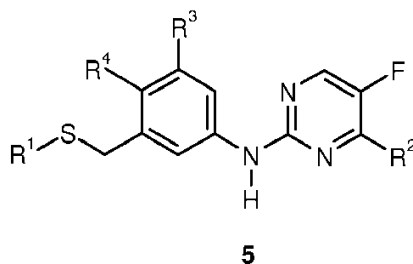
5 Las definiciones que se han mencionado anteriormente de radicales que se han detallado en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a los productos finales de la fórmula (I) y, de forma análoga, a los materiales de partida e intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

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



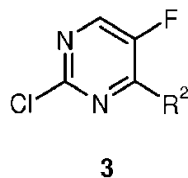
10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (5)

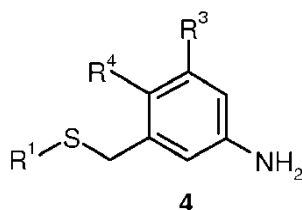


15 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se oxida con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como un disolvente, proporcionando de esta manera un compuesto de general formula (I) de acuerdo con la presente invención, y en cuyo procedimiento el compuesto de fórmula (I) resultante se hace reaccionar opcionalmente, cuando sea apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases correspondientes o ácidos para los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

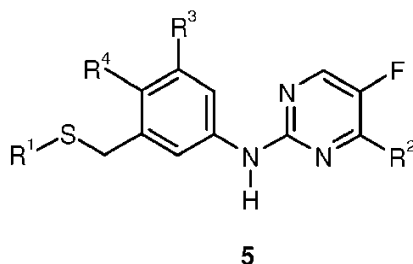
20 La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (3)



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

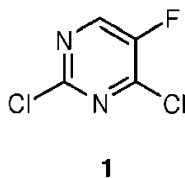


en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte y en un alcohol alifático, un éter, o *N,N*-dimetilformamida como un disolvente, o en una mezcla de dichos disolventes, proporcionando de esta manera un compuesto de general fórmula (5)

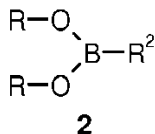


5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I).

La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (3) en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I), en cuyo procedimiento 2-4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1),

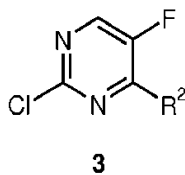


10 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2)

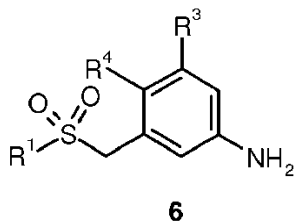


15 en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, y R representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil C_1 - C_{10} - o, como alternativa, ambos R juntos forman un grupo R-R, que es $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$, proporcionando de esta manera un compuesto de general fórmula (3).

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



20 en la que R^2 es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6)



25 en la que R^1 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte y en un alcohol alifático, un éter, o *N,N*-dimetilformamida como un disolvente, o en una mezcla de dichos disolventes, proporcionando de esta manera un compuesto de general fórmula (I) de acuerdo con la presente invención,

y en cuyo procedimiento el compuesto de fórmula **(I)** resultante se hace reaccionar opcionalmente, cuando sea apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases correspondientes o ácidos para los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula **(I)**.

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

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

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

10 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar mediante su acción como inhibidores de CDK9. De este modo, los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)**, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan como inhibidores para CDK9.

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

15 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK9 se puede determinar mediante procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferiblemente, se determina según el Procedimiento 1. ("ensayo de cinasa CDK9/CycT1") descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

20 Sorprendentemente, resulta que los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)**, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, inhiben selectivamente CDK9 en comparación con otras proteína cinasas dependientes de ciclinas, preferiblemente en comparación con CDK2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general **(I)**, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan preferiblemente como inhibidores selectivos para CDK9.

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

25 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK2 se puede determinar mediante los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferiblemente, se determina según el Procedimiento 2. ("ensayo de cinasa CDK2/CycE") descrito en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

30 Además, en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general **(I)** muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de CDK9 a altas concentraciones de ATP, que se demuestra por su bajo valor de CI_{50} en el ensayo de ATP cinasa alta CDK9/CycT1. Por lo tanto, estos compuestos tienen una menor probabilidad de quedar fuera del bolsillo de unión a ATP de CDK9/CycT1 cinasa debido a la alta concentración de ATP intracelular (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). De acuerdo con esta propiedad, los compuestos
35 de la presente invención son particularmente aptos para inhibir CDK9/CycT1 en las células durante un mayor periodo de tiempo en comparación con los inhibidores de cinasa competitivos de ATP clásicos. Esto aumenta la eficacia celular anti-tumoral a concentraciones séricas descendentes mediadas por la depuración farmacocinética del inhibidor después de la dosificación de un paciente o un animal.

40 En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} con respecto a CDK9 a altas concentraciones de ATP puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección de procedimientos a continuación. Preferiblemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1b ("Ensayo de ATP cinasa alta CDK9/CycT1") como se describe en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

45 Además, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula **(I)** muestran una actividad antiproliferativa sorprendentemente potente en líneas celulares tumorales tales como HeLa en comparación con los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa en las líneas celulares de tumor tal como HeLa, se determina preferiblemente de acuerdo con el Procedimiento 3. ("Ensayo de proliferación") como se describe en la sección de Materiales y Procedimiento a continuación.

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

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

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

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

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

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

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

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

Los trastornos hiperproliferativos en el contexto de esta invención incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, psoriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de los vasos sanguíneos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad renal poliquística, hiperplasia de próstata benigna (BPH), y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, del aparato respiratorio, del cerebro, de los órganos reproductores, del tubo digestivo, del aparato urinario, del ojo, del hígado, de la piel, de cabeza y cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, y sus metástasis distantes. Esos trastornos también incluyen linfomas, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*, carcinoma mamario canino o felino.

Los ejemplos de cánceres del aparato respiratorio incluyen, pero sin limitación, carcinoma pulmonar microcítico y macrocítico, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar y mesotelioma. Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, pero sin limitación, glioma del tronco encefálico e hipofálmico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero sin limitación, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero sin limitación, cáncer endometrial, de cuello uterino, ovárico, vaginal, y vulvar, así como sarcoma del útero.

Los tumores del tubo digestivo incluyen, pero sin limitación, cáncer anal, de colon, colorrectal, esofágico, de la vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, del intestino delgado, y de las glándulas salivales. Adenocarcinomas de la glándula anal, tumores de mastocitos.

Los tumores del aparato urinario incluyen, pero sin limitación, cánceres de vejiga, de pene, de riñón, de pelvis renal, de uréter, uretral, y renal papilar hereditario y esporádico.

Los cánceres oculares incluyen, pero sin limitación, melanoma y retinoblastoma intraocular.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular (carcinomas de hepatocitos con o sin variante fibrolaminar), colangiocarcinoma (carcinoma de vías biliares intrahepáticas), y

colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

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

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

10 Los sarcomas incluyen, pero sin limitación, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rhabdomioma. Histiocitosis maligno, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomioma.

Las leucemias incluyen, pero sin limitación, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica, y leucemia de célula pilosa.

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

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

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

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

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

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

Una materia objeto adicional de la presente divulgación es el uso de los compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con la invención, para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos que se han

mencionado anteriormente. Un aspecto de la presente divulgación es el uso de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos según la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos que se han mencionado anteriormente. Un aspecto de la presente invención es 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos que se han mencionado anteriormente.

Una materia objeto preferida de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas pulmonares de células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario. Un aspecto de la presente invención es 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas pulmonares de células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humanos independientes de hormonas, carcinomas del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

Una materia objeto adicional 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 profilaxis de trastornos, en particular los trastornos que se han mencionado anteriormente. Un aspecto de la presente invención es el uso de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

Una materia objeto preferida 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 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 del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario. Un aspecto de la presente invención es el uso de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o 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 del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

Una materia objeto adicional de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos que se han mencionado anteriormente, usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención. Un aspecto de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular los trastornos que se han mencionado anteriormente, usando una cantidad eficaz de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina.

Una materia objeto preferida de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o 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 del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario usando una cantidad eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención. Un aspecto de la presente divulgación es un procedimiento para el tratamiento y/o 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 del cuello uterino, incluyendo carcinomas del cuello uterino humanos resistentes a múltiples fármacos, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario usando una cantidad eficaz de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina.

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

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 junto con al menos algún otro principio activo, con o sin ingredientes adicionales, vehículos, diluyentes y/o disolventes.

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

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 algún otro ingrediente, vehículo, diluyente y/o disolvente.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. Esta combinación farmacéutica incluye la administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto

de fórmula (I) y de cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico se pueden administrar juntos al paciente en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o cápsula, o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación separadas.

5 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, el compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo (por ejemplo, concurrentemente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

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

- 15 • Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apacicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino y satraplatino;
- 20 • los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo en solitario o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, octofosfato de citarabina, enocitabina, gemitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etnilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfite, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina y vinorelbina;
- 25 • los agentes de terapia hormonal incluyen, pero sin limitación, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como acetato de abiraterona, inhibidores de la 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y agentes antiprogesterona, y combinaciones de los mismos;
- 30 • las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo epotilonas tales como sagopilona, ixabepilona y epotilona B, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- 35 • los agentes citotóxicos inhibidores de topoisomerasas incluyen, pero sin limitación, aclarrubicina, doxorubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecán, topotecán, edotecarina, epimbicina, etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, taflupósido, y combinaciones de los mismos;
- 40 • las sustancias inmunológicas incluyen interferones tales como interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1, y otros agentes potenciadores inmunitarios tales como L19-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna contra el melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, teclucina, imalfasina, tosimumab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab y Provenge; vacuna contra el melanoma Merial;
- 45 • los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigir las para que tengan actividad antitumoral; tales agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, ProMune y ubenimex;
- 50 • los compuestos antiangiogénicos incluyen, pero sin limitación, acitretina, aflibercept, angiostatina, aplidina, asentar, axitinib, recentina, bevacizumab, brivanib alaninat, cilengtida, combretastatina, DAST, endostatina, fenretinida, halofuginona, pazopanib, ranibizumab, rebimastat, removab, revlimid, sorafenib, vatalanib, escualamina, sunitinib, telatinib, talidomida, ukraina, y vitaxina;
- los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, ataccept, oregovomab y alemtuzumab;
- 55 • los inhibidores de VEGF, tales como, por ejemplo, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentina, axitinib, aflibercept, telatinib, alaninato de brivanib, vatalanib, pazopanib y ranibizumab; Palladia
- inhibidores de EGFR (HER1), tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib y Zactima;
- inhibidores de HER2, tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab y pertuzumab;
- 60 • inhibidores de mTOR, tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina y everolimus;
- inhibidores de c-Met;
- inhibidores de PI3K y AKT;
- inhibidores de CDK, tales como roscovitina y flavopiridol;
- inhibidores de los puntos de control del ensamblaje del huso y agentes antimitóticos dirigidos tales como

inhibidores de PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, Hesperadina), inhibidores de la cinasa del punto de control, e inhibidores de KSP;

- inhibidores de HDAC, tales como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat y LBH589;
- inhibidores de HSP90 y HSP70;
- 5 • inhibidores de proteasoma, tales como bortezomib y carfilzomib;
- inhibidores de serina/treonina cinasa, incluyendo inhibidores de MEK (tales como, por ejemplo, RDEA 119) e inhibidores de Raf, tal como sorafenib;
- inhibidores de farnesil transferasa, tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 10 • inhibidores de tirosina cinasa, que incluyen, por ejemplo, dasatinib, nilotibib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, alaninato de brivanib, pazopanib, ranibizumab, vatalanib, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, lapatinib, tratuzumab, pertuzumab e inhibidores de c-Kit; Palladia, masitinib
- agonistas del receptor de vitamina D;
- inhibidores de la proteína Bcl-2 tales como obatoclast, oblimersen sodio y gossypol;
- 15 • Agrupamiento de 20 antagonistas de receptores de la diferenciación, tales como, por ejemplo, rituximab;
- Inhibidores de ribonucleótido reductasa, tales como, por ejemplo, gemcitabine;
- agonistas del receptor 1 de ligando inductor de apoptosis y necrosis tumoral, tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina, tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprode, clorhidrato de palonosetrón, granisetrón, Zindol, y AB-1001;
- 20 • inhibidores de integrinas, incluyendo inhibidores de integrina alfa5-beta1, tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab, y endostatina;
- antagonistas de receptor de andrógenos, incluyendo, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluoximesterona, Android, Prost-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clomadiona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona, y nilutamida
- 25 • inhibidores de aromatasas, tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestano, aminoglutetimida y formestano;
- inhibidores de metaloproteinasas de matriz;
- otros agentes antineoplásicos, incluyendo, por ejemplo, alitretinoína, ampligén, atrasentán bexaroteno, bortezomib, bosentán, calcitriol, exisulind, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, velcade, nitrato de galio, canfosfamida, darinaparsina y tretinoína.
- 30

Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en el tratamiento del cáncer junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, se pueden administrar de una forma adecuada, tal como, por ejemplo, mediante la vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival u ótica, o como un implante o endoprótesis. Para estas vías de administración, es posible administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de aplicación adecuadas.

Adecuadas para la administración oral son las formas de administración que funcionan como se ha descrito en la técnica anterior y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o en forma modificada,

que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (revestidos o no revestidos, por ejemplo comprimidos dotados de revestimientos entéricos o revestimientos cuya disolución se retrasa o que son insolubles y que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral, o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, perlas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en las formas de administración señaladas. Esto puede tener lugar de una manera conocida *per se* mezclando con adyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos adyuvantes incluyen, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos, tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y agentes que enmascaran el sabor y/u olor.

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

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

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

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

Materiales y procedimientos:

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique otra cosa; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y los datos de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen.

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

- el valor promedio, también denominado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces ensayado, y
- el valor de la media representa el número central del grupo de valores cuando se disponen en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la media es el valor central. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la media es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores de la media calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

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

1a. Ensayo de cinasa CDK9/CycT1:

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

5 CDK9 y CycT1 humanas etiquetadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron en Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se añadieron mediante una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió apropiadamente para tener al ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,2 % (p/v) en HEPES 100 mM/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración, y los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

1b. Ensayo de ATP cinasa alta CDK9/CycT1

La actividad inhibidora de CDK9/CycT1 de los compuestos de la presente invención a una concentración de ATP alta después de la incubación previa de la enzima y los compuestos de ensayo se cuantificó empleando el ensayo de TR-FRET de CDK9/CycT1 como se describe en los siguientes párrafos.

CDK9 y CycT1 humanas etiquetadas con His de longitud completa recombinantes, expresadas en células de insecto y purificadas mediante cromatografía de afinidad de Ni-NTA, se adquirieron en Invitrogen (n.º de Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se añadieron mediante una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditioneitol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 3,3 mM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 2 µM) y sustrato (1,67 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió apropiadamente para tener al ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,2 % (p/v) en HEPES 100 mM/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de HTRF, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

2. Ensayo de cinasa CDK2/CycE:

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

Las proteínas de fusión recombinante de GST y CDK2 humana y de GST y CycE humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad de Glutación-Sepharose, se adquirieron en ProKinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción de cinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma amídica), que se puede adquirir, por ejemplo, en la empresa JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo, se añadieron mediante una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de pequeño volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/CycE en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotritol 1,0 mM, orto-vanadato sódico 0,1 mM, Nonidet-P40 al 0,01 % (v/v) (Sigma)], y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la unión previa de los compuestos de ensayo a la enzima antes del comienzo de la reacción de cinasa. Después, la reacción de cinasa se inició mediante la adición de 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP, 16,7 mM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es de 10 µM) y sustrato (1,25 µM => la conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 0,75 µM) en tampón de ensayo, y la mezcla resultante se incubó durante un tiempo de reacción de 25 min a 22 °C. La concentración de CDK2/CycE se ajustó dependiendo de la actividad del lote enzimático, y se escogió apropiadamente para tener al ensayo en el intervalo lineal; las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bloassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [# 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n.º AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,2 % (p/v) en HEPES 100 mM/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó durante 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras la excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo sin enzima = 100 % de inhibición). Habitualmente, los compuestos de ensayo se ensayaron en la misma placa de microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de 20 µM a 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de dilución se preparó por separado antes del ensayo al nivel de las soluciones concentradas 100 veces en DMSO mediante diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración, y los valores de CI_{50} se calcularon mediante un ajuste de 4 parámetros usando un software interno.

3. Ensayo de proliferación:

Las células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor de cuello uterino humanas, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humanas, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humanas, ECACC # 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humanas independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humano resistente a múltiples fármacos, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) se pusieron en placas a una densidad de 5.000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células/pocillo (NCI-H460, HeLa), 2.500 células/pocillo (A2780), 1.500 células/pocillo (Caco-2), o 1.000 células/pocillo (B16F10) en una placa de microtitulación de 96 pocillos en 200 µl de su medio de crecimiento respectivo complementado con suero fetal de ternero al 10 %. Después de 24 horas, las células de una placa (placa

de punto cero) se tiñeron con violeta de cristal (véase más abajo), mientras que el medio de las otras placas se sustituyó por medio de cultivo reciente (200 μ l), al que se le añadieron las sustancias de ensayo en diversas concentraciones (0 μ M, así como en el intervalo de 0,001-10 μ M; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue del 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con violeta de cristal: Las células se fijaron añadiendo 20 μ l/punto de medida de una solución al 11 % de aldehído glutárico durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado con agua de las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron añadiendo 100 μ l/punto de medida de una solución al 0,1 % de violeta de cristal (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado con agua de las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 μ l/punto de medida de una disolución al 10 % de ácido acético. La extinción se determinó mediante fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio de número de células, en porcentaje, se calculó mediante normalización de los valores medidos con respecto a los valores de extinción de la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 μ M) (= 100 %). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

15 4. Ensayo de anhidrasa carbónica

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

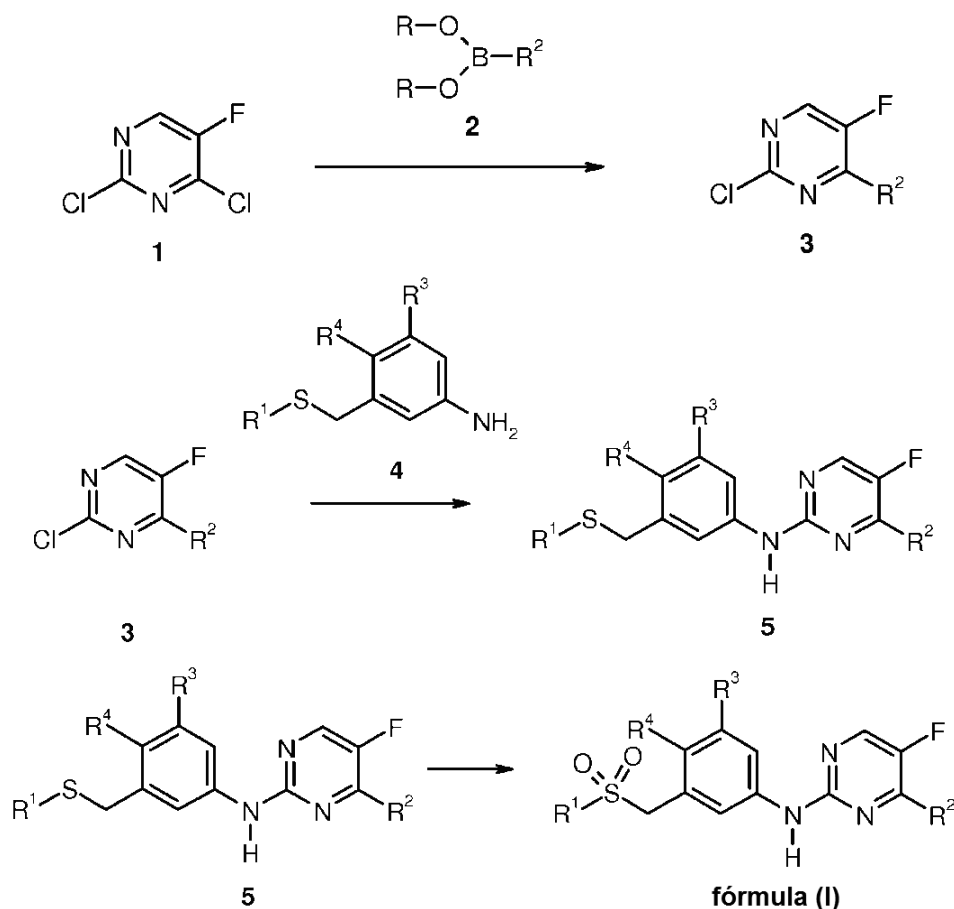
20 Se añadieron mediante una pipeta 2 μ l de los compuestos de ensayo, disueltos en DMSO (concentración final 100 veces), en un intervalo de concentración de 0,03-10 μ mol/l (final), como cuadruplicados en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 orificios. Los pocillos que contenían el disolvente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

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

35 Ejemplos Preparativos

Síntesis de compuestos

Las síntesis de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se realizan preferiblemente de acuerdo con las secuencias sintéticas generales, mostradas en el esquema 1 a continuación:



Esquema 1

En la primera etapa, se hace reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (CAS n.º: 2927-71-1; 1) con un derivado de ácido borónico de fórmula (2), en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), 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), preferiblemente un éster obtenido a partir de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aryl-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-).

Los compuestos de fórmula general (2) pueden prepararse de forma análoga a los procesos conocidos (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). Además, está disponible en el mercado una gran diversidad de compuestos de fórmula general (2).

La reacción de acoplamiento de 2,4-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1) con compuestos de fórmula (2) se cataliza por catalizadores de Pd, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) o por catalizadores de Pd(II). Los ejemplos para catalizadores de Pd(0) son *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] o tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃], ejemplos para catalizadores de Pd(II) diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en ese documento).

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

Preferiblemente la reacción se realiza en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo carbonato potásico acuoso, bicarbonato sódico acuoso o fosfato potásico (revisión: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en ese documento).

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

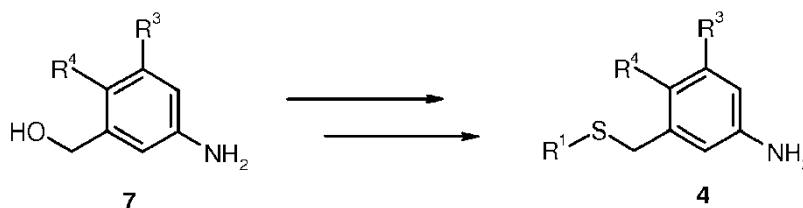
preferiblemente después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (3), en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (4), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (5).

5 Esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un alcohol alifático como 1-butanol o en un disolvente inerte como DMF, éteres tales como THF, DME, dioxano, o en una mezcla de dichos disolventes, en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte como hidrogenocloruro o ácido 4-metilbencenosulfónico. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperaturas elevadas, por ejemplo 140 °C.

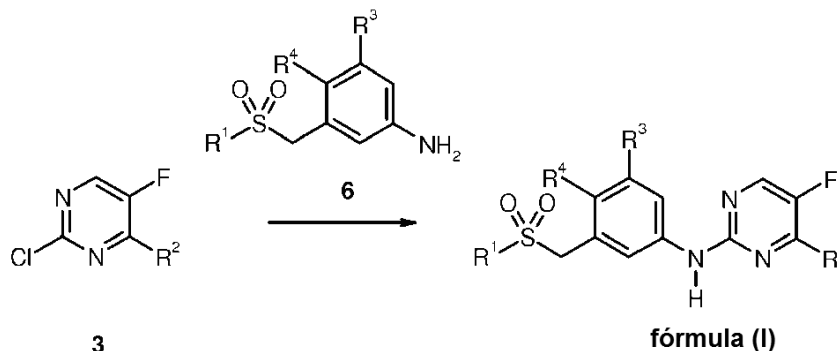
10 Como alternativa, esta reacción de acoplamiento puede realizarse por una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado de C-N véase, por ejemplo: a) L. Jiang, S.L. Buchwald en 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2ª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

15 Las anilinas de fórmula (4) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de la *meta*-hidroximetil anilina correspondiente de fórmula (7) a través de la conversión del grupo hidroxilo contenido en la misma en un grupo saliente adecuado, tal como cloro o bromo, seguido de un desplazamiento nucleófilo con un tiol. Si es necesario, el grupo amino presente en dicha 4-hidroximetilpiridin-2-amina puede protegerse por un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para los grupos amino presente en los análogos y procedimientos para su introducción y eliminación se conocen bien por el experto en la técnica, véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999). De forma análoga, un grupo nitro puede servir como un precursor inerte de un grupo amino, y puede convertirse en un grupo amino por reducción usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tal como hidrogenólisis catalítica o reducción con cloruro de titanio (III).



25 En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se oxida para dar la sulfona correspondiente de fórmula (I) con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como un disolvente. Se prefiere el uso descrito en el presente documento del permanganato de potasio en acetona. Las reacciones se realizan preferiblemente a 40-70 °C.

30 Un procedimiento de síntesis alternativo a los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se muestra en el esquema 2 a continuación.



Esquema 2

35 Un compuesto de fórmula (3), en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (6), en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (I).

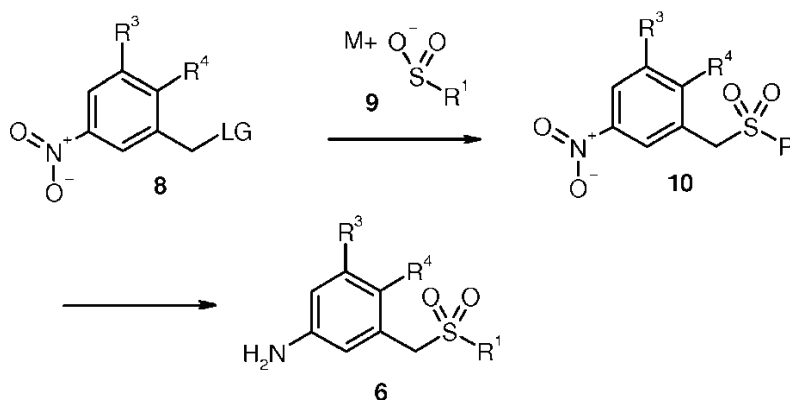
Esta reacción de acoplamiento puede realizarse en un alcohol alifático como 1-butanol o en un disolvente inerte como DMF, éteres tales como THF, DME, dioxano, o en una mezcla de dichos disolventes, en presencia de un ácido orgánico o inorgánico fuerte como hidrogenocloruro o ácido 4-metilbencenosulfónico. Preferiblemente, la reacción se realiza a temperaturas elevadas, por ejemplo 140 °C.

40 Como alternativa, esta reacción de acoplamiento puede realizarse por una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado de 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).

Las anilinas de fórmula (6) están disponibles en el mercado en ciertos casos, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de las anilinas correspondientes de fórmula (4) mediante oxidación del grupo tioéter para dar la sulfona correspondiente usando reactivos ya conocidos por el experto en la técnica, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico (véase, por ejemplo, Teall y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2685). Si es necesario, el grupo amino presente en dichas anilinas de fórmula (4) puede protegerse por un grupo protector adecuado. Los grupos protectores para los grupos amino presentes en los análogos y procedimientos para su introducción y eliminación se conocen bien por el experto en la técnica, véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999). De forma análoga, un grupo nitro puede servir como un precursor inerte de un grupo amino, y puede convertirse en un grupo amino por reducción usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tal como hidrogenación catalítica o reducción con cloruro de titanio (III).

Como se muestra en el Esquema 3, las anilinas de fórmula (6) pueden sintetizarse además partiendo de derivados de nitrobenzoceno de la fórmula (8), en la que LG representa un grupo saliente como se define en el presente documento, preferiblemente cloro o bromo, que se hacen reaccionar con sales sulfonato de la fórmula (9), en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula general (I) y en la que M⁺ representa un catión de un metal alcalino, tal como sodio, potasio o cesio (véase, por ejemplo, a) Lewis y col., Tetrahedron 2011, 67, 7517; b) Lucking y col., documento WO 2012/143399; c) Lucking y col., documento WO 2013/37896), para dar las sulfonas de la fórmula (10), que pueden reducirse para dar las anilinas correspondientes de la fórmula (6) mediante procedimientos de reducción conocidos por el experto en la técnica, preferiblemente usando cloruro de titanio (III). Los derivados de nitrobenzoceno de fórmula (8) están disponibles en el mercado en muchos casos.



Esquema 3

El Esquema 4 describe un procedimiento alternativo adicional para los intermedios avanzados de la fórmula (5). En la primera etapa, un compuesto de fórmula (3), en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (7), en la que R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), para dar un compuesto de fórmula (11). Esta reacción de acoplamiento puede realizarse por una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada con paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado de 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 en el presente documento el uso descrito de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y carbonato de cesio en dioxano. Las reacciones se realizan preferiblemente en una atmósfera de argón durante 3-48 horas a 100 °C en un horno microondas o en un baño de aceite.

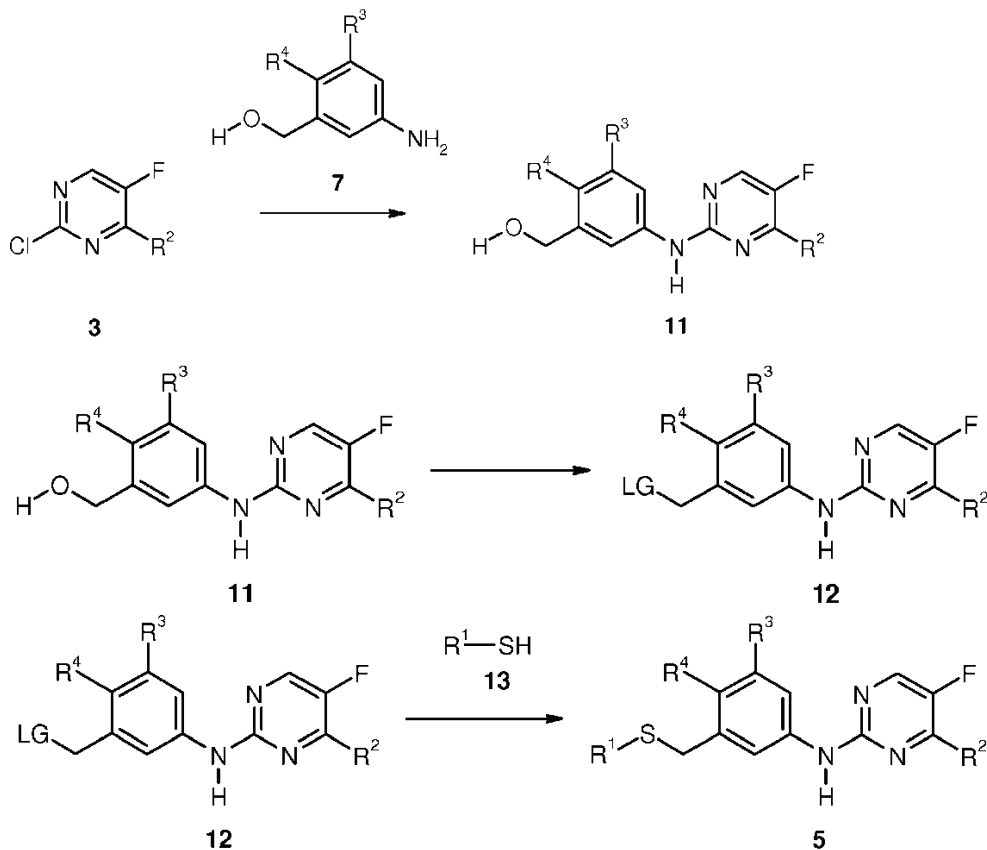
Los derivados de anilina de fórmula (7) están disponibles en el mercado en muchos casos, o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por reducción de los ácidos carboxílicos o ésteres correspondientes de los mismos.

En la segunda etapa, un compuesto de fórmula (11), en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se convierte en un compuesto de fórmula (12), en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) y en la que LG representa un grupo saliente, preferiblemente cloro o bromo. Se prefiere el uso descrito en el presente documento de cloruro de tionilo en NMP o DMF y DCM para la formación de los cloruros bencílicos respectivos (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de los bromuros bencílicos respectivos (LG = Br) es el uso de tetrabromometano y trifenilfosfano en DCM (véase, por ejemplo: Polla y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151).

En la tercera etapa, un compuesto de fórmula (12) se convierte en un tioéter de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con tioles adecuados de fórmula (13), en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas (véase, por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519). Se conocen tioles de fórmula (13) por el experto en la

técnica y están disponibles en el mercado en una diversidad considerable.

En la etapa final, el tioéter de fórmula (5) se oxida para la sulfona correspondiente de fórmula (I) como se describe en el esquema 1.



5 Preparación de compuestos:

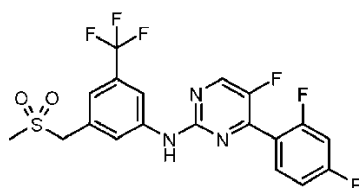
Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y en los Ejemplos que se indican a continuación son:

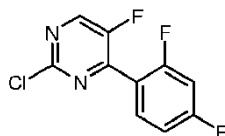
- aprox. (aproximadamente); a (ancho); CDCl_3 (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); ES (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); mCPBA (ácido meta-cloroperoxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); NBS (N-bromosuccinimida), RMN (resonancia magnética nuclear); p (quintuplete); $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); c (cuadruplete); TA (temperatura ambiente); s (singlete); ac. sat. (acuoso saturado); SiO_2 (gel de sílice); sxt (sextuplete); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhídrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (triplete).

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

Ejemplo 1:

20 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina

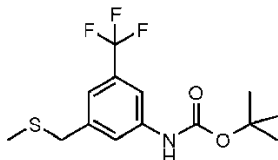


Preparación del Intermedio 1.1:**2-Cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina**

5 En una atmósfera de argón, una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (19,3 g; 115,5 mmol, Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (20,0 g; 127,0 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (9,4 g; 11,5 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución 2 M de carbonato potásico (173 ml) y 1,2-dimetoxietano (496 ml) se agitó durante 90 minutos a 90 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro sódico. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó en primer lugar por

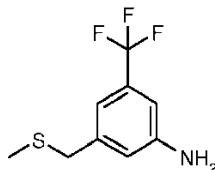
10 cromatografía (hexano/acetato de etilo del 20 % al 50 %) y después se digirió con hexano para dar el producto deseado (15,0 g; 61,2 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,56 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H).

Preparación del Intermedio 1.2:**{3-[(Metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de terc-butilo**

15 Se añadió en dos porciones metanotiolato sódico (2,32 g; 30,0 mmol) a una solución agitada de [3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de terc-butilo (9,7 g; 30,0 mmol; Enamina) en etanol (185 ml) a -40 °C. El baño frío se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más cantidad de metanotiolato sódico (0,46 g; 5,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (10,0 g) que se usó sin purificación adicional.

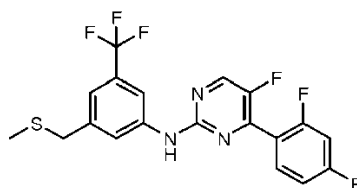
20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Preparación del Intermedio 1.3:**3-[(Metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)anilina**

30 Se añadió TFA (2,5 ml) a una solución agitada de {3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de terc-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 sódico. El lote se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto (336 mg), que se usó sin purificación adicional.

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

Preparación del Intermedio 1.4:**35 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina**



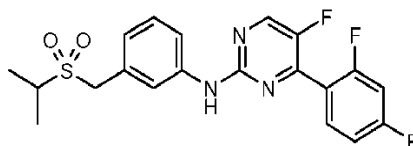
- 5 Se añadió una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (0,63 ml; 2,52 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (618 mg; 2,53 mmol) y 3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)anilina (658; 2,53 mmol) en 1-butanol (7,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 140 °C durante 3 días. Después de un periodo de refrigeración, el lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo del 7 % al 60 %) para dar el producto deseado (711 mg; 1,54 mmol).
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,41 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del producto final:

- 10 Se añadió permanganato potásico (102 mg; 0,63 mmol) a una solución de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina (93 mg; 0,22 mmol) en acetona (2,2 ml) a TA. La mezcla se agitó a 40 °C durante 35 minutos. El lote se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (DCM a 95:5 de DCM/EtOH) para dar el producto deseado (62 mg; 0,14 mmol).
 15 ¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 2:

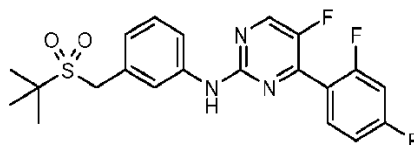
4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



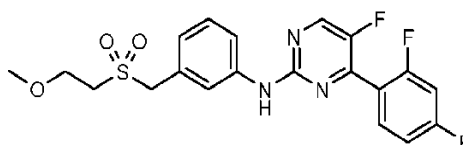
- 20 Se añadió una solución 4 N de hidrogenocloruro en dioxano (0,15 ml; 0,61 mmol) a una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (150 mg; 0,61 mmol) y 3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]anilina (130 mg; 0,61 mmol; UkrOrgSynthesis Ltd.) en dioxano (0,1 ml). El lote se agitó a 140 °C durante 5 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se basificó ligeramente con una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (51 mg; 0,12 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

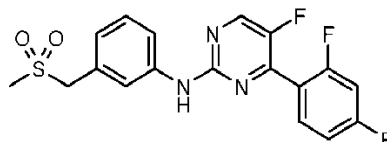
- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,38 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 1,36 (d, 6H).

Ejemplo 3:**N-{3-[(terc-Butilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

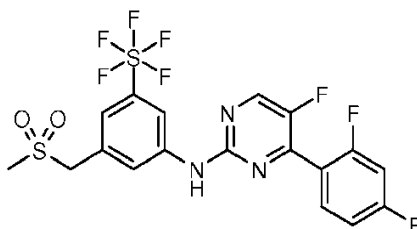
5 El Ejemplo 3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando 3-[(terc-butilsulfonyl)metil]anilina (adquirida en UkrOrgSynthesis Ltd.) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,37 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 4:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil}fenil}pirimidin-2-amina**

10 El Ejemplo 4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando 3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil}anilina (adquirida en UkrOrgSynthesis Ltd.) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,37 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,81 (tr, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,09 (tr, 2H).

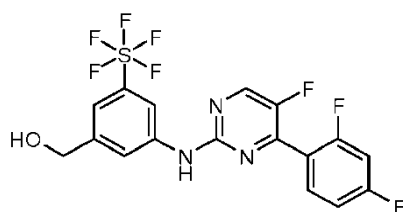
15 Ejemplo de Referencia 5:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

20 El Ejemplo de Referencia 5 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 2 usando 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina (adquirida en UkrOrgSynthesis Ltd.) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina.
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,38 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

Ejemplo 6:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina**

25

Preparación del Intermedio 6.1:**[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil]metanol**

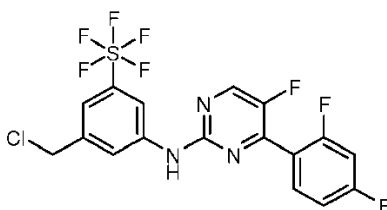


A una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin (10,0 g; 38,8 mmol) y [3-amino-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol ([CAS n.º 1427316-37-7]; 10,0 g; 39,3 mmol) en 1-butanol (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml; 38,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente. El lote se enfrió y se concentró para dar el producto en bruto (25,3 g) que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc, 10-80 %) para dar el producto deseado (10,25 g).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,30 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 5,46 (s a, 1 H), 4,54 (d, 2 H).

Preparación del Intermedio 6.2:

10 N-[3-(Clorometil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina

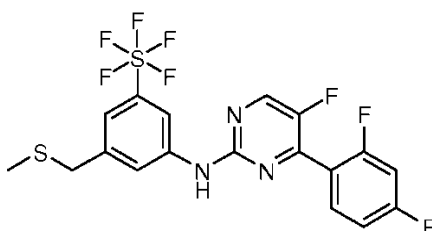


Una suspensión de [3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]metanol (11,42 g; 23,7 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C se trató con cloruro de tionilo (14 ml, 119 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas de 0 °C a 25 °C. El lote se concentró para dar el producto en bruto (12,49 g) como el clorhidrato que se usó sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ [ppm] = 10,40 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 1 H), 4,84 (m, 2 H).

Preparación del Intermedio 6.3:

20 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-[3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]pirimidin-2-amina



Se añadió en tres porciones metanotiolato sódico (3,23 g; 41,4 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de N-[3-(clorometil)-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina (11,4 g; 21,6 mmol) en etanol (100 ml) a -15 °C. El baño de refrigeración se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (11,38 g) que se usó sin purificación adicional.

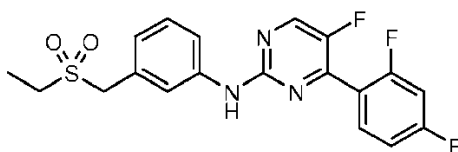
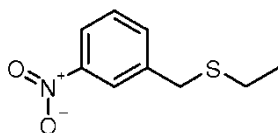
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ [ppm] = 8,45 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 - 7,84 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,37 (s a, 2 H), 7,09 (tr, 1 H), 6,91 - 7,05 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H).

Preparación del producto final:

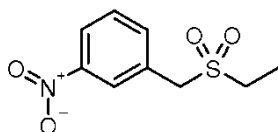
30 El Ejemplo 6 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-[3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil]pirimidin-2-amina (55 mg; 0,09 mmol) para dar el producto deseado (21 mg; 0,03 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) [ppm] = 10,41 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 7,79 - 7,89 (m, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 7,28 - 7,36 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H).

Ejemplo 7:

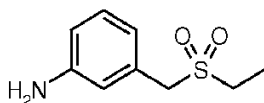
35 4-(2,4-Difluorofenil)-N-[3-[(etilsulfonil)metil]fenil]-5-fluoropirimidin-2-amina

**Preparación del Intermedio 7.1:****1-[(Etilsulfanil)metil]-3-nitrobenzenceno**

- 5 Se añadió metanotiolato sódico (5,39 g; 64 mmol) a una solución agitada de 1-(clorometil)-3-nitrobenzenceno (10,0 g; 58,3 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en etanol (120 ml) a -15 °C. El baño frío se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (10,15 g) que se usó sin purificación adicional.
- 10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8,20 (tr, 1H), 8,11 (dtr, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,46 (c, 2H), 1,25 (t, 3H).

Preparación del Intermedio 7.2:**1-[(Etilsulfonil)metil]-3-nitrobenzenceno**

- 15 Una solución de 1-[(etilsulfanil)metil]-3-nitrobenzenceno (800 mg) en DCM (70 ml) se trató a 0 °C con porciones de ácido *meta*-cloroperbenzoico (1,98 g, 70 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos más y después durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de añadir hidrogenosulfito sódico, se añadió una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (824 mg; 3,59 mmol).
- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,31 (tr, 1H), 8,28-8,22 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,09 (c, 2H), 1,24 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 7.3:**3-[(Etilsulfonil)metil]anilina**

- 25 Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico al 10 % aprox. (adquirido en MERCK-SCHUCHARDT; 16 ml) a una solución agitada de 1-[(etilsulfanil)metil]-3-nitrobenzenceno (810 mg) en THF (41 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 16 horas. El lote se enfrió con un baño de hielo mientras se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico para elevar el valor del pH de la mezcla de reacción a 8-9. Se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de extraer el lote con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de hexano/acetato de etilo a acetato de etilo) para dar el producto deseado (560 mg; 2,67 mmol).
- 30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,00 (tr, 1H), 6,62-6,48 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,97 (c, 2H), 1,20 (tr, 3H).
- 35

Preparación del producto final:

- 40 Un lote con 3-[(etilsulfonil)metil]anilina (48 mg; 0,24 mmol), 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (80 mg; 0,31 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butil éter (14,8 mg; 0,018 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (8,5 mg; 0,018 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (253 mg; 1,19 mmol) en tolueno (2,3 ml) y 1-

metilpirrolidin-2-ona (0,4 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (45 mg; 0,11 mmol).

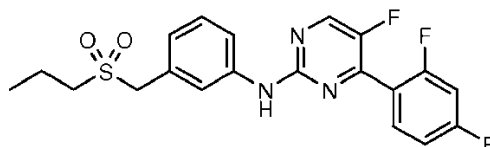
5

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
Disolvente:	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
Gradiente:	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9,96 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,85 (trd, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,02 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

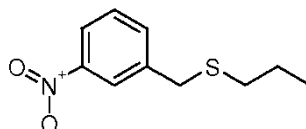
Ejemplo 8:

10 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propilsulfonil)metil]fenil}pirimidin-2-amina



Preparación del Intermedio 8.1:

1-Nitro-3-[(propilsulfanil)metil]benceno

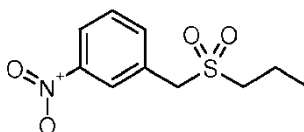


15 Se disolvieron propan-1-tiol (500 mg; 6,5 mmol) y 1-(clorometil)-3-nitrobenzono (1,03 g; 5,9 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en DMF (15 ml). Se añadió carbonato de cesio (3,85 g; 11,8 mmol) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La DMF se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato sódico), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (1,19 g; 5,46 mmol).

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8,19 (t, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,39 (tr, 2H), 1,52 (sxt, 2H), 0,89 (t, 3H).

Preparación del Intermedio 8.2:

1-Nitro-3-[(propilsulfonil)metil]benceno

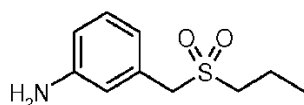


El Intermedio 8.2 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de Intermedio 7.2 usando 1-nitro-3-[(propilsulfonil)metil]benceno y ácido *meta*-cloroperbenzoico. El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8,19 (tr, 1H), 8,10 (ddd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,39 (tr, 2H), 1,52 (sxt, 2H), 0,89 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 8.3

3-[(Propilsulfonil)metil]anilina



10 El Intermedio 8.3 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de Intermedio 7.3 usando 1-nitro-3-[(propilsulfonil)metil]benceno y una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico al 10 % aprox. (adquirido en Merck Schuchardt OHG). El lote se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo).

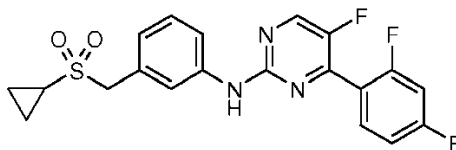
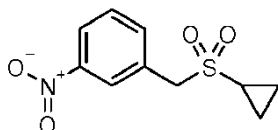
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 7,00 (tr, 1H), 6,60-6,48 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,00-2,91 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,96 (tr, 3H)

Preparación del producto final:

20 Un lote con 3-[(propilsulfonil)metil]anilina (55 mg; 0,24 mmol), 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (80 mg; 0,31 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butil éter (14,8 mg; 0,018 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (8,5 mg; 0,018 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (253 mg; 1,19 mmol) en tolueno (2,3 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (0,4 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (67 mg; 25 0,15 mmol).

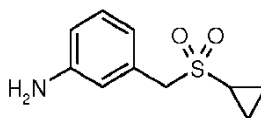
<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,96 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,85 (trd, 1H), 7,80 (tr, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,03-2,96 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,94 (tr, 3H).

Ejemplo 9:**N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina****Preparación del Intermedio 9.1:**5 **1-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno**

Se añadió ciclopropanosulfonato sódico (1,04 g; 8,1 mmol) a una solución agitada de 1-(bromometil)-3-nitrobenzoceno (1,17 g; 5,4 mmol) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto deseado (1,26 g) que se usó sin purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,28 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 9.2:15 **3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]anilina**

El Intermedio 9.2 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de Intermedio 7.3 usando 1-[(ciclopropilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno y una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico al 10 % aprox. (adquirido en Merck Schuchardt OHG). El lote se purificó por cromatografía (hexano/acetato de etilo).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,15 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,70 (a, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).

Preparación del producto final:

Un lote con 3-[(ciclopropilsulfonyl)metil]anilina (97 mg; 0,45 mmol), 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (150 mg; 0,58 mmol), aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil] paladio (II) metil-terc-butil éter (27,8 mg; 0,034 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triosopropilbifenilo (16 mg; 0,034 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato potásico (475 mg; 2,24 mmol) en tolueno (6,6 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (1 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (50 mg; 0,12 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>Flujo:</i>	50 ml/min

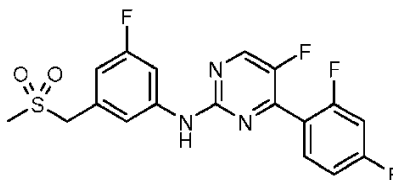
(continuación)

<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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,96 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,57-2,52 (m, 1H), 0,97-0,85 (m, 4H).

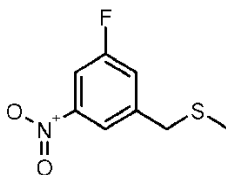
5 Ejemplo 10:

4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina



Preparación del Intermedio 10.1:

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

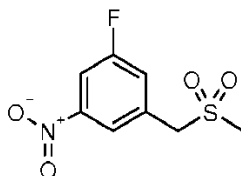


10 Se añadió en tres porciones metanotiolato sódico (1,22 g; 17,4 mmol) a una solución agitada de 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenzoceno (3,00 g; 15,8 mmol, HE Chemical Co., Ltd.) en etanol (33 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió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

15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,00 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 10.2:

1-Fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]-5-nitrobenzoceno

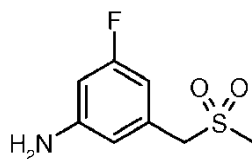


20 Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77 %; 3,68 g; 16,4 mmol) a una solución agitada de 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno (1,50 g) en DCM (178 ml) a 0 °C. El lote se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después durante 2,5 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con agua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

25

Preparación del Intermedio 10.3:

3-Fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina



5 Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico al 10 % aprox. (adquirido en MERCK-SCHUCHARDT; 29 ml) a una solución agitada de 1-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenzene en bruto (1,00 g) en THF (45 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 16 horas. El lote se enfrió con un baño de hielo mientras se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico para elevar el valor del pH de la mezcla de reacción a 8-9. La mezcla se agitó durante 30 minutos a esta temperatura antes de extraer el lote con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de hexano/acetato de etilo a acetato de etilo) para dar el producto deseado (262 mg; 1,29 mmol).

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,48 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (a, 2H), 2,79 (s, 3H).

Preparación del producto final:

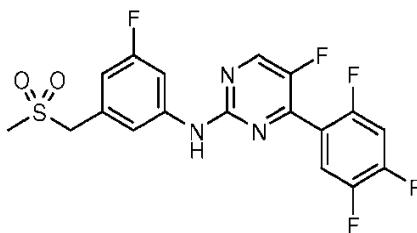
El producto final se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de ejemplo 9 usando 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina (42,4 mg; 0,19 mmol) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (65 mg; 0,25 mmol). El análisis por HPLC preparativa dio el producto deseado (44,8 mg; 0,11 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H_2O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,22 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,84 (trd, 1H), 7,76 (dtr, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 7,33 (trd, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,94 (s, 3H).

Ejemplo 11:

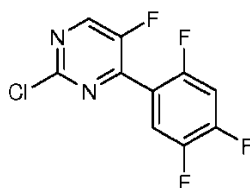
5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina



20

Preparación del Intermedio 11.1:

2-Cloro-5-fluoro-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidina



- 5 En una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,31 g; 7,6 mmol, Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (2,4,5-trifluorofenil)borónico (1,5 g; 8,35 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (620 mg; 0,76 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución 2 M de carbonato potásico (11,39 ml) y 1,2-dimetoxietano (39,5 ml) durante 90 minutos a temperatura ambiente. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (1,4 g; 5,22 mmol).
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,08 (d, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H).

10 Preparación del producto final:

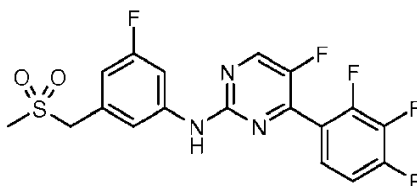
El producto final se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de ejemplo 9 usando 3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina (40,8 mg; 0,19 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidina (65 mg; 0,24 mmol). El análisis por HPLC preparativa dio el producto deseado (44,6 mg; 0,1 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,25 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,81 (trd, 1H), 7,73 (dtr, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,94 (s, 3H).

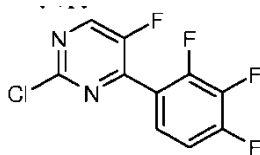
Ejemplo 12:

5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidin-2-amina



20 Preparación del Intermedio 12.1:

2-Cloro-5-fluoro-4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidina



5 En una atmósfera de argón, se agitó una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (1,31 g; 7,6 mmol, Aldrich Chemical Company Inc.), ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico (1,5 g; 8,35 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (620 mg; 0,76 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución 2 M de carbonato potásico (11,39 ml) y 1,2-dimetoxietano (39,5 ml) durante 90 minutos a temperatura ambiente. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa diluida de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el producto deseado (1,73 g; 6,39 mmol).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 9,08 (d, 1H), 7,68-7,53 (m, 2H).

10 Preparación del producto final:

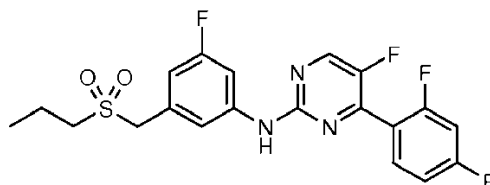
El producto final se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de ejemplo 9 usando 3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina (40,4 mg; 0,18 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidina (65 mg; 0,24 mmol). El análisis por HPLC preparativa dio el producto deseado (47 mg; 0,11 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,26 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,74 (dtr, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,94 (s, 3H).

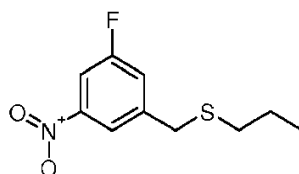
Ejemplo 13:

4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina



20 Preparación del Intermedio 13.1:

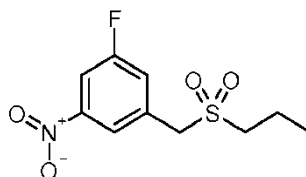
1-Fluoro-3-nitro-5-[(propilsulfanil)metil]benceno



5 El Intermedio 13.1 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de intermedio 8.1 usando propano-1-tiol (ACROS) y 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenzol (HE Chemical Co., Ltd.). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,09 (tr, 1H), 7,98 (dtr, 1H), 7,71 (dtr, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,40 (tr, 2H), 1,51 (sxt, 2H), 0,89 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 13.2:

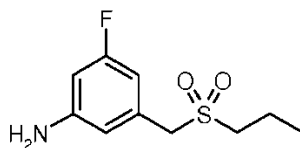
1-Fluoro-3-nitro-5-[(propilsulfonyl)metil]benceno



10 El Intermedio 13.2 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de Intermedio 7.2, usando 1-fluoro-3-nitro-5-[(propilsulfanil)metil]benceno y ácido *meta*-cloroperbenzoico. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8,21-8,13 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 0,98 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 13.3

3-Fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]anilina



15 El Intermedio 13.3, se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de Intermedio 7.3, usando 1-fluoro-3-nitro-5-[(propilsulfonyl)metil]benceno y una solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15 %) en ácido clorhídrico al 10 % aprox. (adquirido en Merck Schuchardt OHG). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,40 (tr, 1H), 6,35-6,27 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 0,97 (tr, 3H).

20 Preparación del producto final:

El producto final se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de ejemplo 9 usando 3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]anilina (40 mg; 0,16 mmol) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (55 mg; 0,21 mmol). El análisis por HPLC preparativa dio el producto deseado (41 mg; 0,09 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg/máx. 2,5 ml de DMSO o DMF

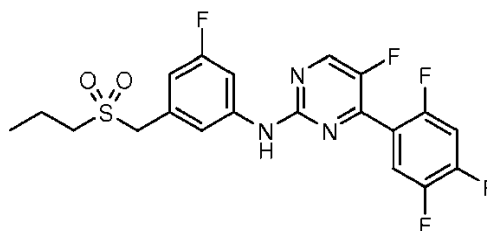
(continuación)

<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,23 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,85 (trd, 1H), 7,76 (dtr, 1H), 7,55 (tr, 1H), 7,50 (ddd, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,06-2,99 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 0,96 (tr, 3H).

5 Ejemplo 14:

5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonil)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina



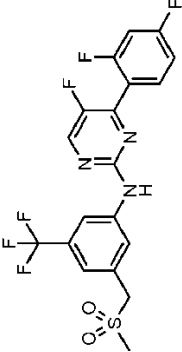
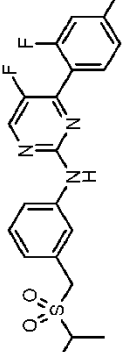
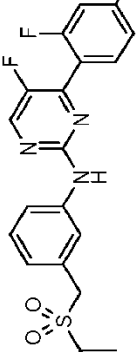
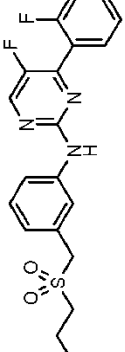
El Ejemplo 14 se preparó en condiciones similares a como se ha descrito en la preparación de ejemplo 9 usando 3-fluoro-5-[(propilsulfonil)metil]anilina (40 mg; 0,16 mmol) y 2-cloro-5-fluoro-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidina (57 mg; 0,21 mmol). El análisis por HPLC preparativa dio el producto deseado (51 mg; 0,11 mmol).

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μm 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + HCOOH al 0,1 % B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>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>	DAD rango de exploración 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de exploración 160-1000 m/z

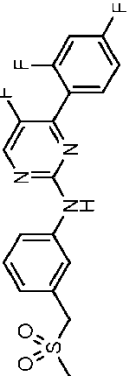
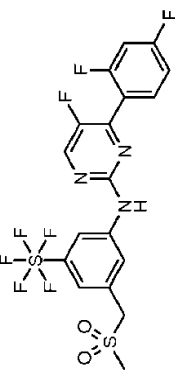
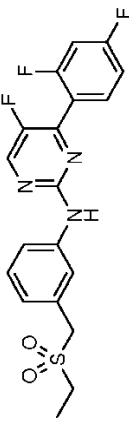
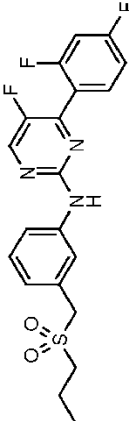
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 10,25 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,91 (ddd, 1H), 7,81 (trd, 1H), 7,73 (dtr, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 0,96 (tr, 3H).

La siguiente Tabla 1 proporciona un resumen de los compuestos descritos en la sección de ejemplos:

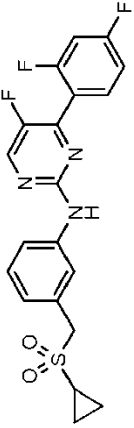
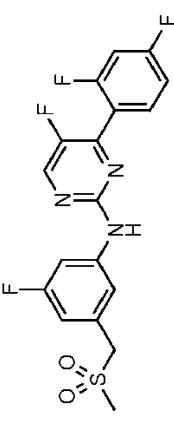
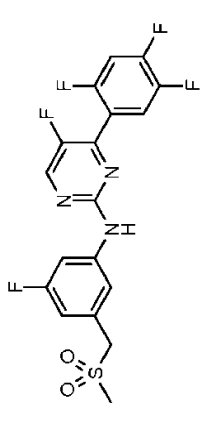
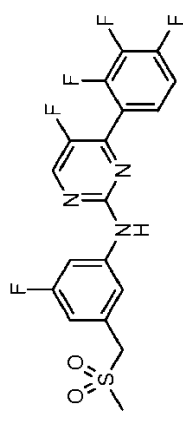
Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina
2		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
3		N- {3-[(terc-Butilulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
4		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)ulfonyl] metil }fenil}pirimidin-2-amina

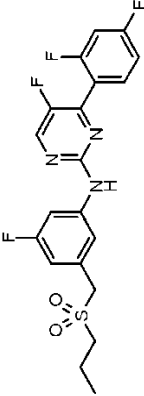
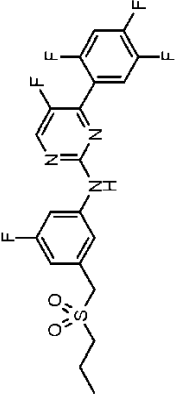
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
5		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenilo)pirimidin-2-amina
6		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-[(metilsulfonil)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfani)fenil)pirimidin-2-amina
7		4-(2,4-Difluorofenil)-N-(3-[(etilsulfonil)metil]fenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
8		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-[(propilsulfonil)metil]fenilo)pirimidin-2-amina

(continuación)

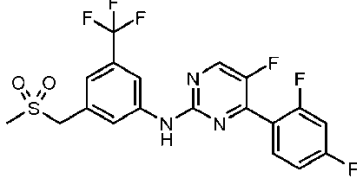
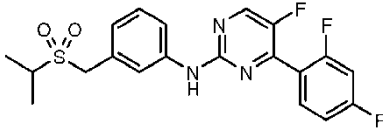
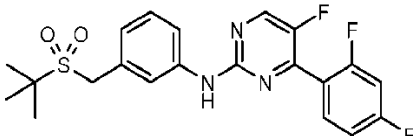
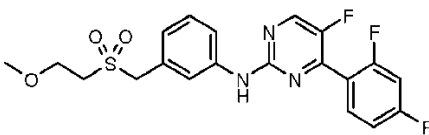
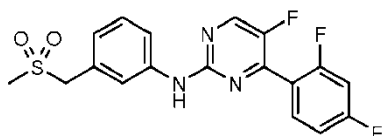
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
9		N-{3-[(Ciclopropilsulfoni)metil]fenil} -4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
10		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfoni)metil]fenil]pirimidin-2-amina
11		5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfoni)metil]fenil} -4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina
12		5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfoni)metil]fenil} -4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidin-2-amina

(continuación)

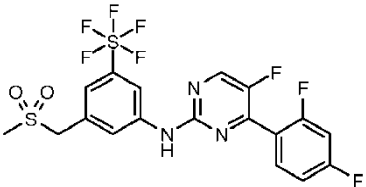
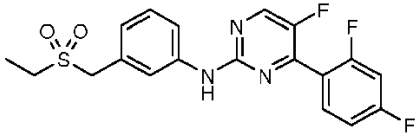
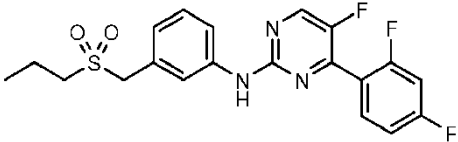
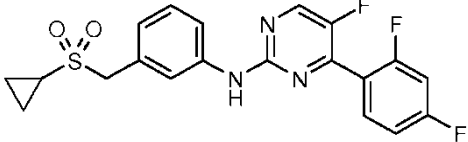
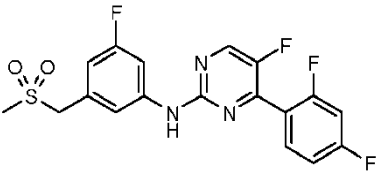
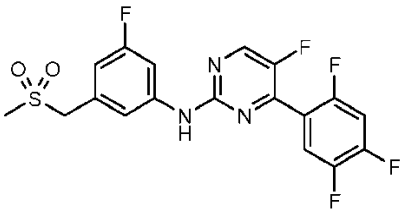
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
13		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-fluoro-5-[(propilsulfonil)metil]fenil)pirimidin-2-amina
14		5-Fluoro-N-(3-fluoro-5-[(propilsulfonil)metil]fenilo)-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina

Resultados:

Tabla 2: Inhibición de CDK9 y CDK2 de compuestos de acuerdo con la presente invención. Los valores de Cl_{50} (concentración inhibidora al 50 % de efecto máximo) se indican en nM, "n.t." significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
1		20	20000	n.t.	1000
2		50	1200	2260	24
3		110	1000	14500	10
4		130	2600	2260	20
5		51	470	858	9,1

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
6		14	1760	99	122
7		40	360	n.t.	8,9
8		39	570	904	15
9		13	410	330	32
10		130	5800	2280	28
11		74	20000	20000	270

(continuación)

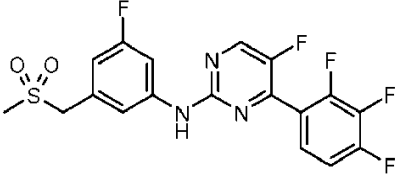
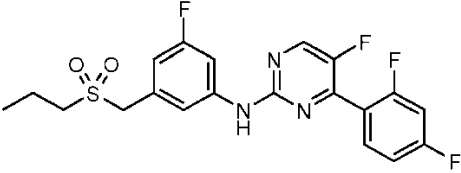
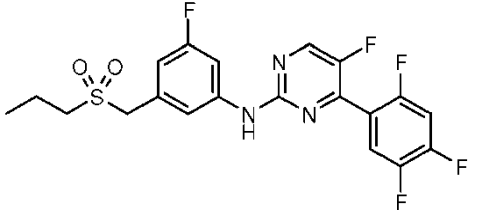
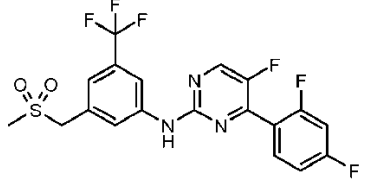
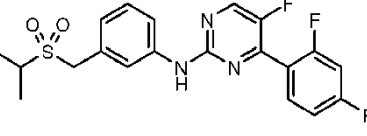
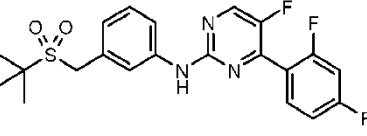
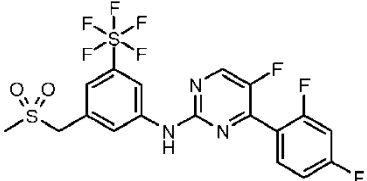
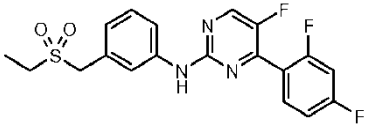
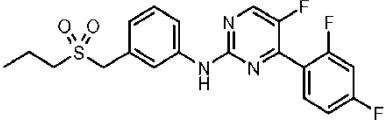
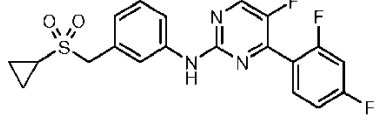
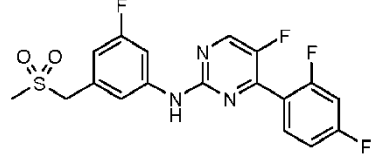
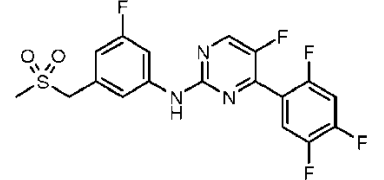
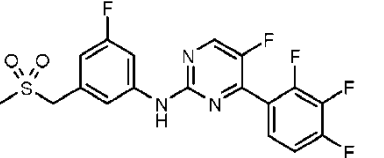
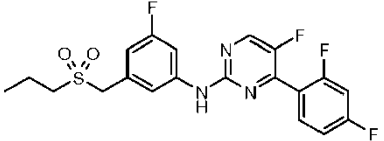
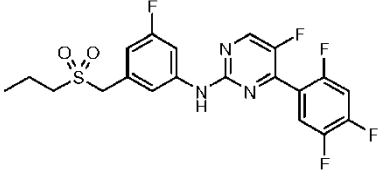
①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
12		25	350	271	14
13		13	580	2280	44
14		n.t.	20000	20000	n.t.

Tabla 3: Inhibición de la proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, A2780, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se ha descrito anteriormente (Procedimiento 3. de la sección de Materiales y procedimientos). Todos los valores de CI_{50} (concentración inhibidora al 50 % de efecto máximo) se indican en nM, "n.t." significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo

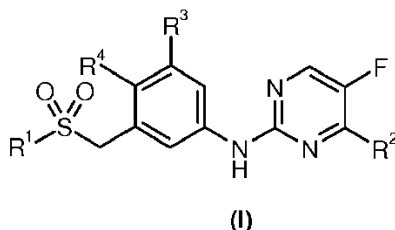
①: Ejemplo número	②: Inhibición de la proliferación de células HeLa	③: Inhibición de la proliferación de células HeLa-MaTu-ADR	④: Inhibición de la proliferación de células H460	⑤: Inhibición de la proliferación de células DU 145	⑥: Inhibición de la proliferación de células Caco-2	⑦: Inhibición de la proliferación de células B16F10	⑧: Inhibición de la proliferación de células A2780	
①	Estructura de compuestos	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1		1050	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
2		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
3		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
6		617	220	386	352	382	951	n.t.
7		2240	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

(continuación)

①	Estructura de compuestos	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
8		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
9		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
10		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
11		2960	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
12		1000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
13		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
14		3000	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

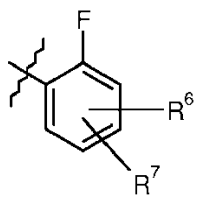
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



en la que

- 5 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-7-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-
alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-
10 C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -
C(O)OH, -C(O)NH₂;
R² representa un grupo



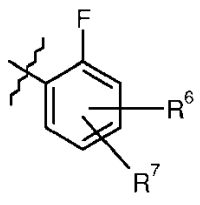
- 15 R³, R⁴ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo
de halógeno, ciano, SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo
de flúor, un átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos,

con la condición de que el compuesto no sea 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-
amina.

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

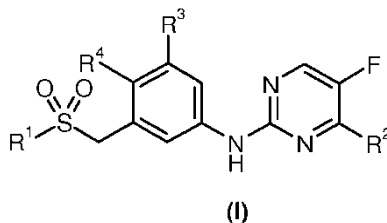
- R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-7-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-
alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,
en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de forma idéntica o
diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₆-, fluoroalcoxi C₁-
25 C₃-, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -
C(O)OH, -C(O)NH₂;
R² representa un grupo



- 30 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-,
hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-
C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxilo, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-,
R⁶, R⁷ representan, independientemente entre sí, 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-;

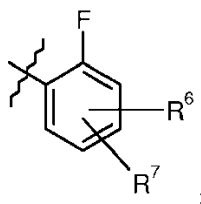
35 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

- 5 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-7 -, 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, de forma idéntica o diferente, seleccionados del grupo de hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_6 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, amino, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$ -, $C(O)OH$ -, $-C(O)NH_2$;
- 10 R^2 representa un grupo

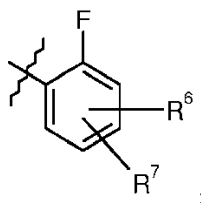


- R^3 representa un grupo trifluorometilo;
- R^4 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, ciano, SF_5 , alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, hidroxilo, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;
- 15 R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 20 R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 - o cicloalquilo C_3-C_5 -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo de amino, alcoxi C_1-C_3 -, hidroxilo, $-OP(O)(OH)_2$;
- R^2 representa un grupo



- 25 R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, $-SF_5$ o halo-alquil C_1-C_3 -;
- R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- R^6 , R^7 representan, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

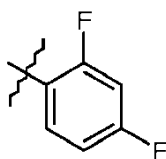
5. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1, 2 o 4, en la que

- 30 R^3 representa $-SF_5$, y
- R^4 representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 a 5, en la que

R^2 representa el grupo



o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 5 R¹ representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o 2-metoxietilo;
 R² representa un grupo seleccionado entre 2,4-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo o 2,4,5-trifluorofenilo;
 R³ representa un átomo de flúor, -SF₅ o un grupo trifluorometilo; y
 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

10 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
- N-{3-[(terc-Butilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
- 15 • 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[[2-metoxietil]sulfonyl]metil}fenil}pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfonyl)fenil}pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-N-{3-[(etilsulfonyl)metil]fenil}-5-fluoropirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(propilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
- 20 • N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-amina
- 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2-amina
- 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,3,4-trifluorofenil)pirimidin-2-amina
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]fenil}pirimidin-2-
- 25 • 5-Fluoro-N-{3-fluoro-5-[(propilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,4,5-trifluorofenil)pirimidin-2- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

9. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

30 10. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, carcinomas de próstata, carcinomas de cuello uterino, carcinomas colorrectales, melanomas o carcinomas de ovario.

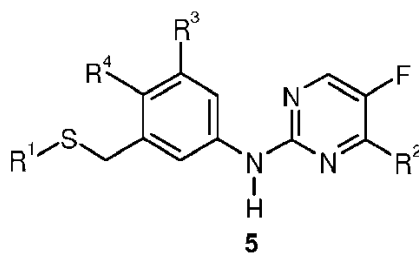
35 11. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con al menos uno o más de los principios activos adicionales.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

13. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

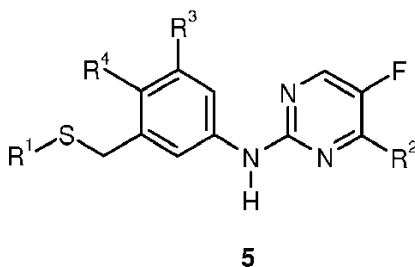
40 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.

15. Un compuesto de fórmula general (5)



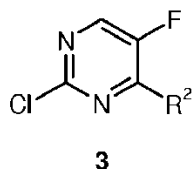
en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

- 5 16. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (5)

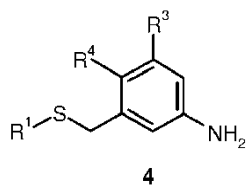


- 10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para los compuestos de fórmula general (I), se oxida con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂ como un disolvente, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y en cuyo procedimiento el compuesto de fórmula (I) resultante, si es apropiado, se hace reaccionar opcionalmente con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para proporcionar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

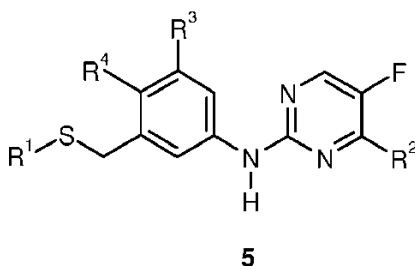
- 15 17. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (5) en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para los compuestos de fórmula general (I), en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (3)



en la que R² es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)

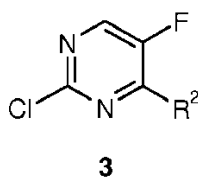


- 20 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte y en un alcohol alifático, un éter, o *N,N*-dimetilformamida como un disolvente, o en una mezcla de dichos disolventes, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (5)

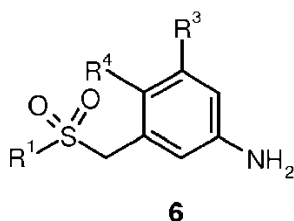


en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para los compuestos de fórmula general (I).

18. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (3)



en la que R² es como se ha definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6)



10 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I) en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en presencia de un ácido inorgánico u orgánico fuerte y en un alcohol alifático, un éter, o *N,N*-dimetilformamida como un disolvente, o en una mezcla de dichos disolventes, proporcionando de esta manera un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
 15 y en cuyo procedimiento el compuesto de fórmula (I) resultante, si es apropiado, se hace reaccionar con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para proporcionar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).