

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 103**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**C07D 251/42** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2012 PCT/EP2012/057088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143399**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2012 E 12714336 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2699554**

54 Título: **4-Aril-n-fenil-1,3,5-triacin-2-aminas sustituidas**

30 Prioridad:

**19.04.2011 EP 11162996**

**17.08.2011 EP 11177768**

**05.09.2011 EP 11180012**

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

**22.05.2017**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(50.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10  
40789 Monheim, DE y**

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**LÜCKING, ULRICH;**

**BOHLMANN, ROLF;**

**SCHOLZ, ARNE;**

**SIEMEISTER, GERHARD;**

**GNOTH, MARK, JEAN;**

**BÖMER, ULF;**

**RÜHTER, GERD;**

**SCHULZ-FADEMRECHT, CARSTEN;**

**KOSEMUND, DIRK y**

**LIENAU, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 613 103 T3

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

## DESCRIPCIÓN

## 4-Aril-n-fenil-1,3,5-triacin-2-aminas sustituidas

La presente invención se refiere a 4-aril-n-fenil-1,3,5-triacin-2-aminas sustituidas de fórmula general (I) o (Ia) como se describen y definen en el presente documento, y procedimientos para su preparación, estos compuestos se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular trastornos hiper-proliferativos y/o enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares. La solicitud desvela adicionalmente compuestos intermediarios útiles en la preparación de dichos compuestos de fórmula (I) y (Ia).

La familia de las proteína cinasas dependientes de la ciclina (CDK) consiste en miembros que son reguladores clave del ciclo de división celular (CDK del ciclo celular), que están implicados en la regulación de la transcripción genética (CDK transcripcionales), y de miembros con otras funciones. Las CDK necesitan para su 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 se activan en un orden secuencial para dirigir la célula en y a través del ciclo de división celular. Las CDK transcripcionales, CDK9/ciclina T y CDK7/ciclina H regulan la actividad de la ARN polimerasa II por medio de la fosforilación del dominio del extremo carboxilo (CTD). El factor de transcripción positivo b (P-TEFb) es un heterodímero de CDK9 y una de las cuatro ciclinas acompañantes, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b.

Mientras que la CDK9 (NCBI GenBank Gen ID 1025) está implicada exclusivamente en la regulación transcripcional, la CDK7 participa además en la regulación del ciclo celular como CDK-activadora de cinasas (CAK).

La transcripción de genes por ARN polimerasa II se inicia con el ensamblaje del complejo de pre-iniciación en la región promotora y la fosforilación de Ser 5 y Ser 7 del CTD por la CDK7/ciclina H. Para una fracción importante de genes la ARN polimerasa II detiene la transcripción de ARNm después de que mueva 20-40 nucleótidos a lo largo de la matriz de ADN. Esta pausa del promotor proximal por la ARN polimerasa II está mediada por factores de elongación negativos y se reconoce como un mecanismo de control principal para regular la expresión de genes inducidos rápidamente en respuesta a una variedad de estímulos (Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010). El P-TEFb está crucialmente implicado en vencer la pausa del promotor proximal de ARN polimerasa II y en la transición a un estado de alargamiento productivo por fosforilación de Ser2 del CTD así como fosforilación e inactivación de los factores de elongación negativos.

La propia actividad de P-TEFb está regulada por varios mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb celular existe como un complejo inactivo con ARN nuclear pequeño 7SK (7SK ARNnp), proteína 7 relacionada con La (LARP7/PIP7S) y proteínas inducibles por hexametileno de bis-acetamida 1/2 (HEXIM1/2, He y col., Mol Cell 29, 588, 2008). La mitad de P-TEFb restante existe como complejo activo que contiene la proteína del dominio de bromo Brd4 (Yang y col., Mol Cell 19, 535, 2005). La Brd4 recluta al P-TEFb por medio de la interacción con histonas acetiladas hacia áreas de cromatina cebadas para la transcripción genética. Por medio de la interacción alternativa con sus reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional: El P-TEFb unido al complejo 7SK ARNnp representa un reservorio a partir del que se puede liberar el P-TEFb activo según pedido de la transcripción celular y la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Además, la actividad del P-TEFb está regulada por modificaciones post-traduccionales que incluyen la fosforilación/desfosforilación, ubiquitinación, y acetilación (revisado en Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010).

La actividad sin regular de la actividad cinasa CDK9 del heterodímero P-TEFb se asocia con una variedad de cuadros patológicos humanos tales como enfermedades hiper-proliferativas (por ejemplo, cáncer), enfermedades infecciosas inducidas por virus o enfermedades cardiovasculares:

El cáncer se considera como un trastorno hiper-proliferativo mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte celular (apoptosis). Se han encontrado altos niveles de proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptóticas en distintos tumores humanos y esto explica la supervivencia prolongada de las células tumorales y la resistencia a la terapia. La inhibición de la actividad cinasa de P-TEFb demostró que reducía la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II dando lugar a una disminución de proteínas anti-apoptóticas efímeras, especialmente Mcl-1 y XIAP, reinstalando la capacidad de las células tumorales para someterse a apoptosis. Otras varias proteínas asociadas con el fenotipo tumoral transformado (tales como Myc, transcripciones genéticas sensibles NF-kB, cinasas mitóticas) también son proteínas efímeras o se codifican por transcripciones efímeras que son sensibles a la reducción de la actividad de ARN polimerasa II mediada por la inhibición de P-TEFb (revisado en Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Muchos virus se basan en la maquinaria transcripcional de la célula huésped para la transcripción de su propio genoma. En el caso del VIH-1 la ARN polimerasa II es reclutada en la región promotora del LTR vírico. La proteína activadora (Tat) de la transcripción vírica se une a las transcripciones víricas emergentes y vence la pausa de ARN polimerasa II proximal al promotor por el reclutamiento de P-TEFb que a su vez promueve el alargamiento transcripcional. Además, la proteína Tat aumenta la fracción de P-TEFb activo sustituyendo las proteínas inhibitoras de P-TEFb HEXIM1/2 en el complejo 7SK ARNnp. Datos recientes han demostrado que la inhibición de la actividad cinasa de P-TEFb es suficiente para bloquear la replicación de VIH-1 con concentraciones inhibitoras de cinasa que

no son citotóxicas para las células huésped (revisado en Wang y Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). De manera similar, el reclutamiento de P-TEFb por las proteínas víricas se ha informado para otros virus tales como el virus de Epstein-Barr asociado a cáncer de linfocitos B, en el que la proteína antigénica nuclear EBNA2 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 cardíaca, la respuesta adaptativa del corazón a la sobrecarga mecánica y de presión (tensión hemodinámica, por ejemplo, hipertensión, infarto miocárdico), puede dar lugar, a largo plazo, a fallo cardíaco y muerte. Se ha demostrado que la hipertrofia cardíaca está asociada con el aumento de la actividad transcripcional y la fosforilación del CTD por la ARN polimerasa II en las células musculares cardíacas. Se descubrió que el P-TEFb se activaba por disociación del complejo 7SK ARNnp/HEXIM1/2 inactivo. Estos hallazgos sugieren la inhibición farmacológica de la actividad cinasa de P-TEFb como una estrategia terapéutica para tratar la hipertrofia cardíaca (revisado en Dey y col., Cell Cycle 6, 1856, 2007).

En resumen, múltiples líneas de pruebas sugieren que la inhibición selectiva de la actividad cinasa CDK9 del heterodímero P-TEFb (= CDK9 y una de las cuatro ciclinas acompañantes, ciclina T1, ciclina K, ciclina T2a o T2b) representa una estrategia innovadora para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades víricas y/o enfermedades del corazón. La CDK9 pertenece a una familia de al menos 13 cinasas estrechamente relacionadas de las cuales el subgrupo de las CDK del ciclo celular cumple múltiples papeles en la regulación de la proliferación celular. Por lo tanto, se espera que la co-inhibición de las CDK del ciclo celular (por ejemplo, CDK1/ciclina B, CDK2/ciclina A, CDK2/ciclina E, CDK4/ciclina D, CDK6/ciclina D) y CDK9, tenga un impacto en tejidos proliferativos normales tales como la mucosa intestinal, órganos linfáticos y hematopoyéticos, y órganos reproductores. Por lo tanto, es necesario maximizar el margen terapéutico de las moléculas inhibitoras de cinasa CDK9 con alta selectividad hacia CDK9.

Los inhibidores de CDK en general sí como los inhibidores de CDK9 se han descrito en varias publicaciones diferentes:

WO200812970 y WO200812971 describen ambos aminopirimidinas 2,4 di-sustituidas como inhibidores de CDK en general. También se asegura que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de CDK9 (WO200812970) y como inhibidores de CDK5 (WO200812971), respectivamente, pero no se presentan datos específicos de  $Cl_{50}$  de CDK9 (WO200812970) o  $Cl_{50}$  de CDK5 (WO200812971).

WO2008129080 desvela aminopirimidinas 4,6 di-sustituidas y demuestra que estos compuestos muestran un efecto inhibitor sobre la actividad proteína cinasa de varias proteína cinasas, tales como CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6 y CDK9, con una preferencia por la inhibición de CDK9 (ejemplo 80).

EP1218360 B1, que se corresponde con los documentos US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados triacina como inhibidores de cinasas, pero no desvela inhibidores potentes o selectivos de CDK9.

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

WO2011012661 (US20110028492A1) describe derivados de aminopiridina útiles como inhibidores de CDK. No se desvela como deseada una selectividad para CDK9 y una selectividad contra CDK2.

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

WO2004009562 desvela inhibidores triacina cinasa sustituidos. Se presentan datos para compuestos seleccionados CDK1 y datos de ensayo de CDK 4, pero no para CDK9.

WO2004072063 describe pirroles sustituidos heteroaril (pirimidina, triacina) como inhibidores de proteína cinasa tales como ERK2, GSK3, PKA o CDK2.

WO2010009155 desvela derivados triacina y pirimidina como inhibidores de histona desacetilasas y/o cinasas dependientes de ciclina (CDK). Se describen datos de ensayo para compuestos seleccionados CDK2.

WO2003037346 (que se corresponde con los documentos US7618968B2, US7291616B2, US2008064700A1, US2003153570A1) se refiere a aril triacinas y sus usos, incluyendo inhibir la actividad de la ácido lisofosfatídico aciltransferasa beta (LPAAT-beta) y/o la proliferación de células tales como las células tumorales.

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

WO2002066481 describe derivados de pirimidina como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. No se menciona la CDK9 y no se presentan datos de CDK9.

WO2008109943 se refiere a compuestos aminopir(mi)dina y su uso como inhibidores de cinasas, en particular inhibidores de cinasa JAK2. Los ejemplos específicos se enfocan en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

5 WO2009032861 describe pirimidilaminas sustituidas como inhibidores de cinasa JNK. Los ejemplos específicos se enfocan en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

WO2011046970 se refiere a compuestos de aminopirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK épsilon. Los ejemplos específicos se enfocan en compuestos que tienen un núcleo de pirimidina.

10 A pesar del hecho de que se conocen varios inhibidores de CDK, sigue existiendo la necesidad de inhibidores selectivos de CDK9 para utilizarse en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades hiper-proliferativas, enfermedades víricas, y/o enfermedades del corazón, que ofrezcan una o más ventajas sobre los compuestos conocidos de la técnica anterior, tales como:

- mejor actividad y/o eficacia
- perfil de selectividad beneficioso de acuerdo con la necesidad terapéutica respectiva
- 15 • mejor perfil de efectos secundarios, tal como menos efectos secundarios no deseados, menor intensidad de efectos secundarios, o (cito)toxicidad reducida.
- mejores propiedades farmacocinéticas, que permitan, por ejemplo, reducir la dosis o un esquema de dosificación más fácil.

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

Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9 que presenten un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 (que se demuestra por un valor de  $CI_{50}$  menor para CDK9/Cic T1) en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

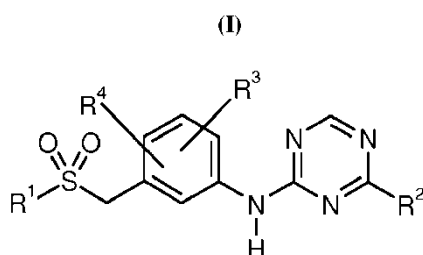
25 Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que presenten una mejora de la actividad anti-proliferativa en líneas celulares tumorales tales como HeLa en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

30 Otro objetivo de la invención es proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que presenten mejores propiedades farmacocinéticas, tales como un aumento de la permeabilidad aparente en Caco-2 (Pap A-B) a través de monocapas de células Caco-2 o tal como una relación de flujo disminuida (tasa de flujo = Pap B-A/Pap A-B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2 en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

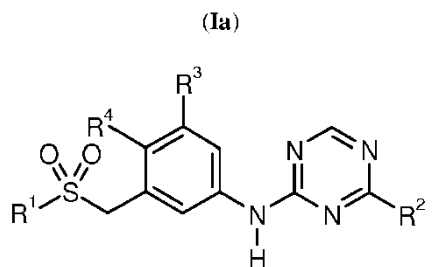
35 Adicionalmente, también es un objetivo de la presente invención proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que sean altamente selectivos para CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E, y/o que presenten un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 (como se demuestra por un valor de  $CI_{50}$  menor para CDK9/Cic T1) y/o que presenten una mejor actividad anti-proliferativa en líneas celulares tumorales tales como HeLa en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

40 Adicionalmente, también es un objetivo de la presente invención proporcionar inhibidores de cinasa CDK9, que sean altamente selectivos para CDK9/Ciclina T1 en comparación con CDK2/Ciclina E, y/o que presenten un aumento de potencia para inhibir la actividad de CDK9 (como se demuestra por un valor de  $CI_{50}$  menor para CDK9/Cic T1) y/o que presenten una mejor actividad anti-proliferativa en líneas celulares tumorales tales como HeLa y/o que presenten propiedades farmacocinéticas mejoradas, tales como un aumento aparente de la permeabilidad en Caco-2 (Pap A-B) a través de monocapas de Caco-2 o una relación de flujo disminuida desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2 en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.

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



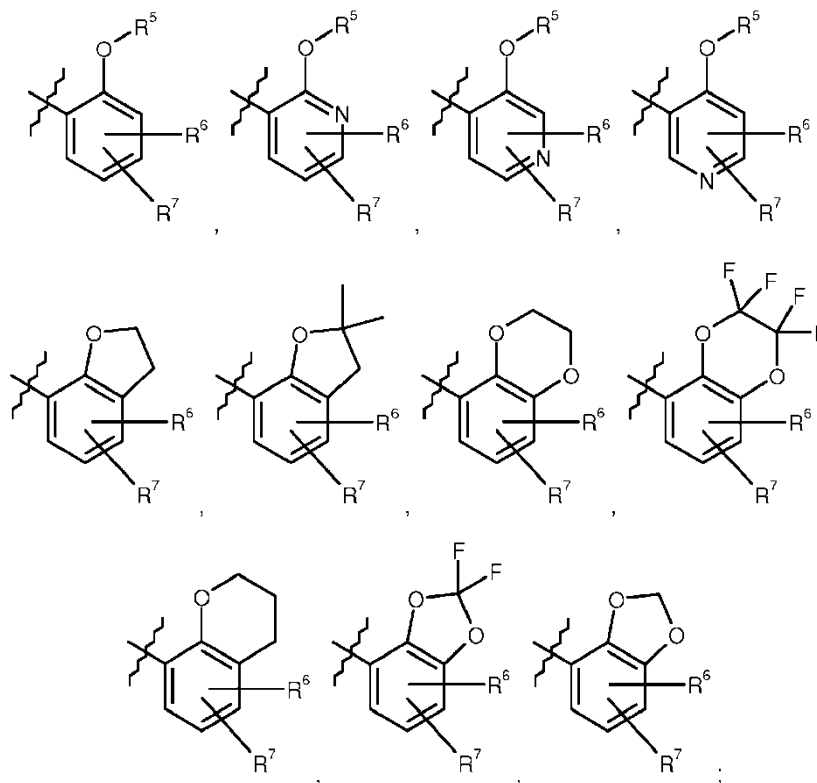
o de fórmula general (Ia)



en la que

5  $R^1$  representa un grupo seleccionado entre alquil  $C_1-C_6$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil  $C_1-C_3$ - o heteroaril-alquil  $C_1-C_3$ -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

10  $R^2$  representa un grupo seleccionado entre



15  $R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, 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  $C_1-C_3$ -;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

20 a) un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil  $C_1-C_3$ -, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, alquenal  $C_2-C_3$ -, alquenal  $C_2-C_3$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre halógeno, hidroxilo, alquil  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas

cíclicas, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

b) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, dialquilamino-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenal C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenal C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

f) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

g) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) o (Ia) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de la fórmula enumerada más adelante en el presente documento que están abarcados por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están abarcados por la fórmula (I) o (Ia) y se mencionan más adelante en el presente documento como realizaciones ejemplares y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están abarcados por la fórmula (I) o (Ia) y se mencionan más adelante no son aún sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

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

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

La expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a una sal de adición inorgánica u orgánica, 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.

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención abarcan 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, alcanfórico, cinámico, 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, naftalinedisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, masónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido, por ejemplo.

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

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 propósitos de la invención para aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo con moléculas de disolvente mediante coordinación en el estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma especial de solvatos en la que la coordinación tiene lugar con agua. Se prefieren hidratos 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 está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica de la masa atómica que se encuentra habitual o predominantemente 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  $^2\text{H}$  (deuterio),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente isótopos tritados y de carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada 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 por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como los métodos ilustrativos o por las preparaciones descritas en los ejemplos más adelante en el presente documento usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

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

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

La expresión "átomo de halógeno", "halógeno" o "halo" representa átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente átomos de cloro o flúor, preferentemente átomos de flúor.

El término "alquilo" representa un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono específicamente indicado, por ejemplo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ , 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, por norma, de 1 a 9, particularmente de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. En particular, el grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ "), por ejemplo metilo, etilo, n-propil-, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo. Preferentemente, el grupo

alquilo tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, que contiene un doble enlace, y que tiene 2 o 3 átomos de carbono ("alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>"). Dicho grupo alqueno es, por ejemplo, un grupo vinilo, alilo, (E)-2-metilvinilo, (Z)-2-metilvinilo o isopropenilo.

- 5 La expresión "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo monovalente lineal que contiene un triple enlace, y que contiene 2 o 3 átomos de carbono. Dicho grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> es, por ejemplo, un grupo etinilo, prop-1-ino o prop-2-ino.

- 10 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un anillo de hidrocarburo monocíclico, saturado, monovalente que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo puede contener opcionalmente uno o más dobles enlaces por ejemplo cicloalqueno, tales como un grupo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede estar en cualquier átomo de carbono de dicho anillo, estando este saturado o insaturado. En particular, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> o un ciclohexilo.

El término "heterociclilo" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente, que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y que contiene además 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. En particular, el término "heterociclilo" debe entenderse como que significa un "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros".

- 20 La expresión un "anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarburo mono o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que contiene además 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Dicho anillo heterocíclico es, por ejemplo, un anillo heterocíclico monocíclico, tal como un anillo, tal como un grupo oxetanilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, 1,4-dioxano, pirrolino, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, 1,3-dioxolano, tiomorfolino, piperazino o quinuclidino. Opcionalmente, dicho anillo heterocíclico puede contener uno o más dobles enlaces, por ejemplo un grupo 4H-pirano, 2H-pirano, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo, 1,3-dioxolilo, 4H-1,3,4-tiadiazino, 2,5-dihidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrotieno, 2,3-dihidrotieno, 4,5-dihidrooxazolilo, 4,5-dihidroisoxazolilo o 4H-1,4-tiazino, o, puede estar benzo condensado.

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

- 40 La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en 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 del mismo. En particular, el grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es un grupo "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", un "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", un metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi.

- 45 La expresión "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- saturado, monovalente, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno está reemplazado, de manera igual o diferente, por uno o más átomos de flúor. Dicho grupo fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- es, por ejemplo un grupo 1,1-difluorometoxi-, un 1,1,1-trifluorometoxi-, un 2-fluoroetoxi-, un 3-fluoropropoxi-, un 2,2,2-trifluoroetoxi-, un 3,3,3-trifluoropropoxi-particularmente un "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>".

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

- 55 El término "dialquilamino-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alquilamino que tiene dos grupos alquilo lineales o ramificados como se ha definido anteriormente, que son independientes entre sí. Por ejemplo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)- representa un grupo dialquilamino con dos grupos alquilo, tendiendo cada uno de ellos 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo. El término "dialquilamino-" comprende, por ejemplo: N,N-Dimetilamino-, N,N-Dietilamino-, N-Etil-N-metilamino-, N-Metil-N-n-propilamino-, N-Isopropil-N-n-propilamino-, N-t-Butil-N-metilamino-, N-Etil-N-n-pentilamino- u N-n-Hexil-N-metilamino-.



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

5 La expresión "halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se ha definido anteriormente, y en la que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera igual o diferente, es decir siendo un átomo de halógeno independientemente del otro. En particular, dicho átomo de halógeno es flúor. Dicho grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- es, por ejemplo, un grupo halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, preferentemente es -CF<sub>3</sub>.

10 La expresión "fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo fenilo, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- a la molécula. En particular, la expresión "fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, preferentemente un grupo bencilo.

15 El término "heteroarilo" debe entenderse como que significa preferentemente un sistema de anillo aromático monovalente, mono o bicíclico 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 tal heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además, en cada caso, puede estar benzo condensado. En particular, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y derivados de benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y derivados de benzo de los mismos, tales como, por ejemplo, quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y derivados de benzo de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, xantenilo u oxepinilo, 1,4-benzodioxanilo etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

30 La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se entiende como que significa preferentemente un sistema de anillo monovalente, aromático, monoromático que tiene 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo tal heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. En particular, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

35 La expresión "heteroarilo de 6 miembros" se entiende como que significa preferentemente un sistema de anillo monoaromático, monovalente, aromático que tiene 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser igual o diferente, siendo tal heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. En particular, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

40 La expresión "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo heteroarilo, un heteroarilo de 5 miembros o un heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- a la molécula. En particular, el "heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-" es un heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, un piridinil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un piridinilmetil-, un piridiniletil-, un piridinilpropil-, un pirimidinil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un pirimidinilmetil-, un pirimidiniletil-, un pirimidinilpropil-, preferentemente un piridinilmetil- o un piridiniletil- o un pirimidiniletil- o un pirimidinilpropil-.

45 La expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 10, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicha expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" debe interpretarse como un subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub>, C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

55 De forma análoga, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicha expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en la misma, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

De forma análoga, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", como se usa a lo largo de este

texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" o "fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 3, es decir 1, 2 o 3 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicha expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" debe entenderse como cualquier subintervalo comprendido dentro de la misma, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

- 5 Además, como se usa en el presente documento, la expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>", debe entenderse como que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 7, es decir 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse adicionalmente que dicha expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" debe entenderse como cualquier subintervalo comprendido dentro de la misma, por ejemplo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>.

Un símbolo



en un enlace representa el sitio de unión en la molécula.

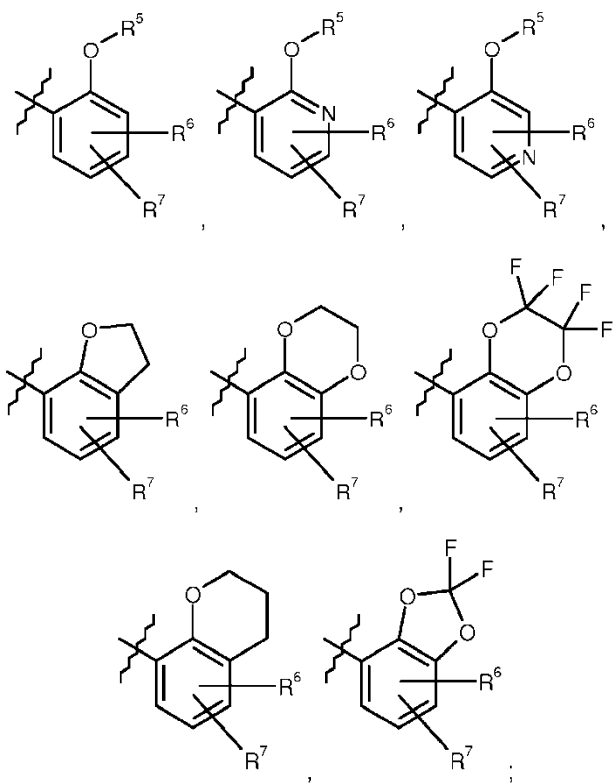
- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende como que significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro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

Donde se usa la forma plural de la palabra compuestos, sales, hidratos, solvatos y similares, en el presente documento, esta debe considerarse que significa también un solo compuesto, sal, isómero, hidrato, solvato o similar.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representa, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

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

a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo,

5 en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

b) un grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

10 c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

d) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

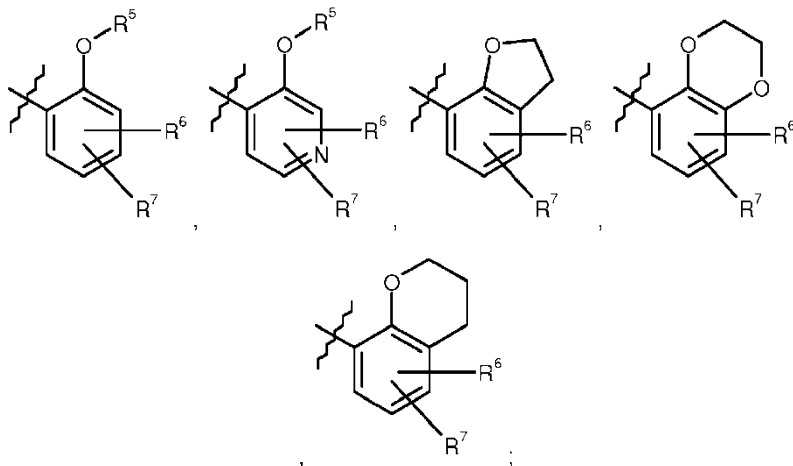
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o cloro;

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

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



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

25 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, heterociclil-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> o fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

30 b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;

c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 d) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

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

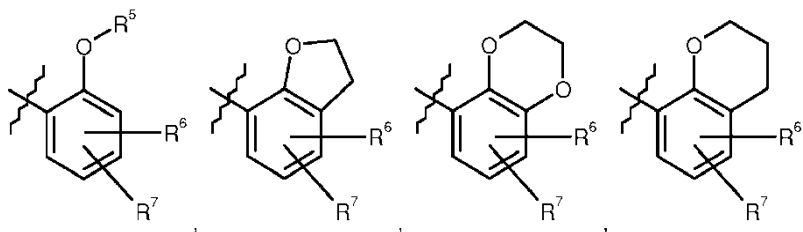
átomo de flúor o cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

5  $R^1$  representa un grupo seleccionado entre alquil  $C_1-C_6$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_1-C_6$ -;

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre



10  $R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

15 a) un grupo alquil  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil  $C_1-C_3$ -, alquilil  $C_2-C_3$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclilo, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

b) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ -;

20 c) un grupo fenil-alquil  $C_1-C_3$ -, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, alquil  $C_1-C_3$ -;

d) un grupo heteroaril-alquil  $C_1-C_3$ -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil  $C_1-C_3$ -;

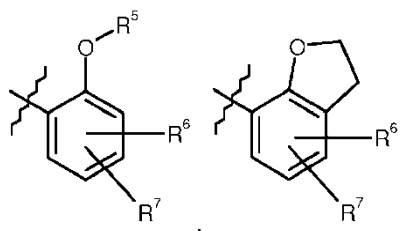
$R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

$R^1$  representa un grupo seleccionado entre alquil  $C_1-C_6$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo;

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre



30  $R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

35 a) un grupo alquil  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alquilil  $C_2-C_3$ -, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con

un sustituyente de halógeno;

b) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno;

5 c) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,

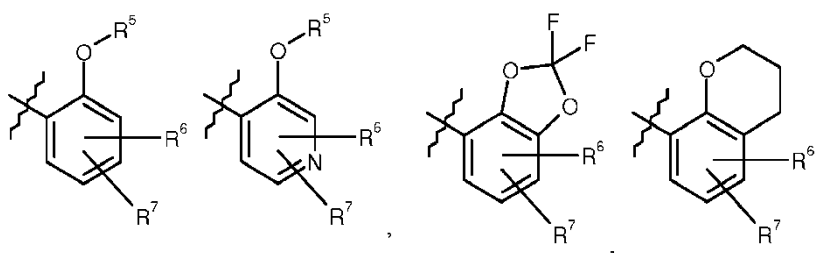
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

10 R<sup>1</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil- o ciclohexil-,

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



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

15 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fenilo;

b) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

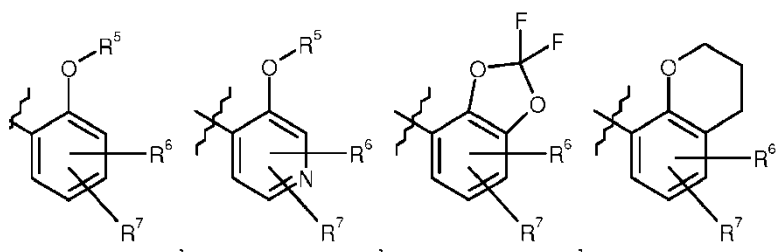
20 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa metilo o ciclohexilo,

25 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



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

R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre metil-, isopropil-, bencil-, trifluorometil-,

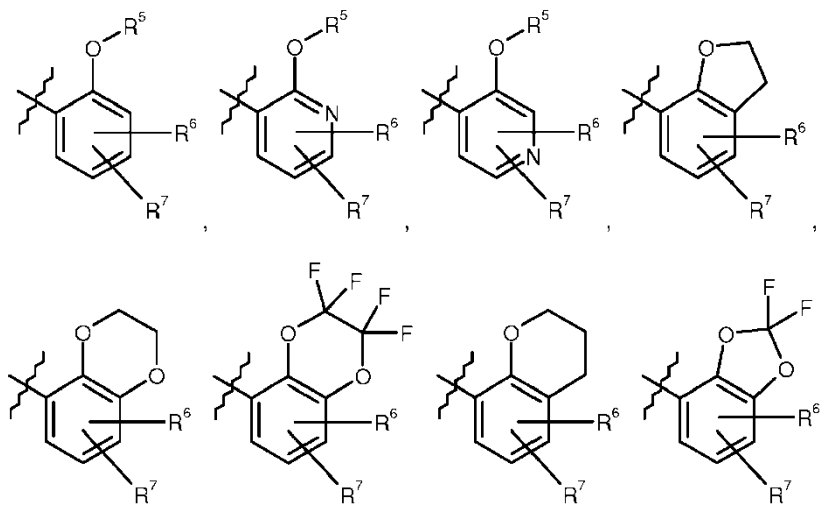
30 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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



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

10 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, heterociclil-, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

15 b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-;

c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

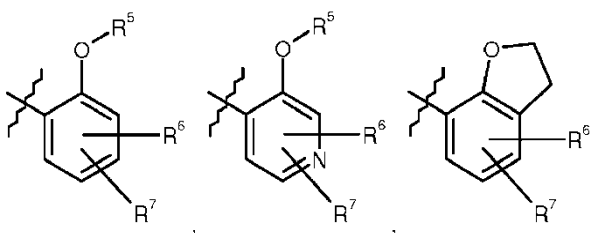
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o cloro;

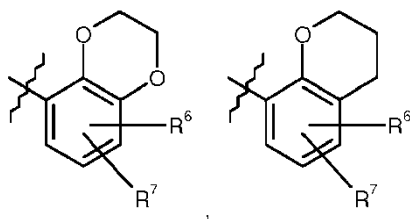
20 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

25 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre





$R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

- 5 a) un grupo alquil  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquil  $C_1-C_3$ -, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno;
- b) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ -;
- c) un grupo fenil-alquil  $C_1-C_3$ -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

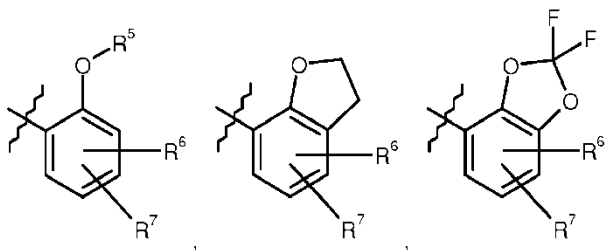
10  $R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

$R^1$  representa un grupo alquil  $C_1-C_6$ -;

15  $R^2$  representa un grupo seleccionado entre



$R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

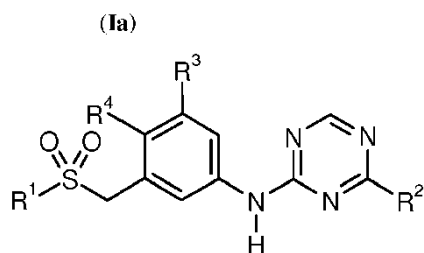
$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

- 20 a) un grupo alquil  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en alquil  $C_1-C_3$ -, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno;
- c) un grupo fenil-alquil  $C_1-C_3$ -, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno;

25  $R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, *terc*-butilo, propan-2-ilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexil ;fenilo, en el que

5 dicho group está opcionalmente sustituido con un sustituyente de hidroxilo o metoxi;

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

10 4,5-difluoro-2-metoxifenil-; 3,4-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenil-, 2-metoxipiridin-3-ilo; 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(2-clorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-metoxifenil-, 2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-propoxifenil-, 2-butoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(pentiloxi)fenil-, 4-fluoro-2-(hexiloxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil-, 2-(2-ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil-, 2-(2-etoxietoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil-, 2-(2-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil-, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil-, 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil-, 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 2-(2-ciclohexiletoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclobutiloxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil-, 4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(3-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(4-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil-, 2-[(2,3-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(3,4-difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil-, 2-[(4-cianobencil)oxi]-4-fluorofenil-;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

30 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, hidroxietil-, propan-2-il-, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo;

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

35 4,5-difluoro-2-metoxifenil-4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-propoxifenil-, 2-butoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(pentiloxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil-, 2-(2-ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil-, 2-(2-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil-, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil-, 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(3-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(4-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil-, 2-[(2,3-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,5-



trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(3,4-difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil-, 2-[(4-cianobencil)oxi]-4-fluorofenil-;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

5 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-), propan-2-il-, ciclopropilo;

10 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
4,5-difluoro-2-metoxifenil- 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 2-butoxi-4-fluorofenil-, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil-, 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-fenilettox]fenil-, 2-[(2,3-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(3,4-difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil-, 2-[(4-cianobencil)oxi]-4-fluorofenil-;

15 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

20 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, hidroxietil-, ciclopropil-;

25 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenil- 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil-;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

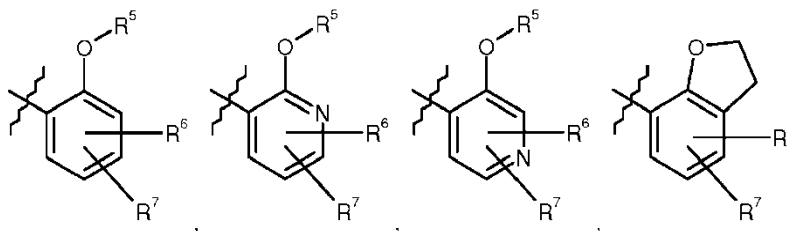
R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

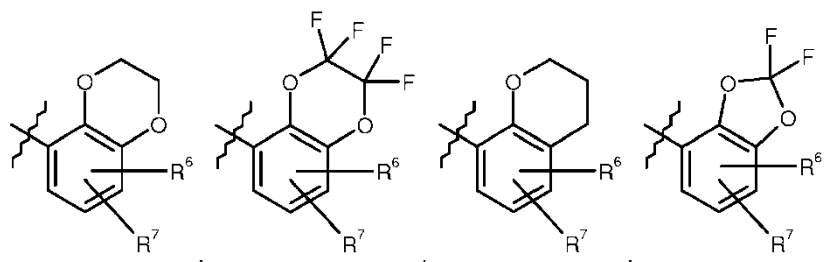
30 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, *tert*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, metoxil;

35 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre





$R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

5 a) un grupo metilo, propan-2-il- que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor o cloro;

10 b) etilo, ( $^2H_3$ )metilo;

c) un grupo ciclopentilo;

d) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de flúor o cloro;

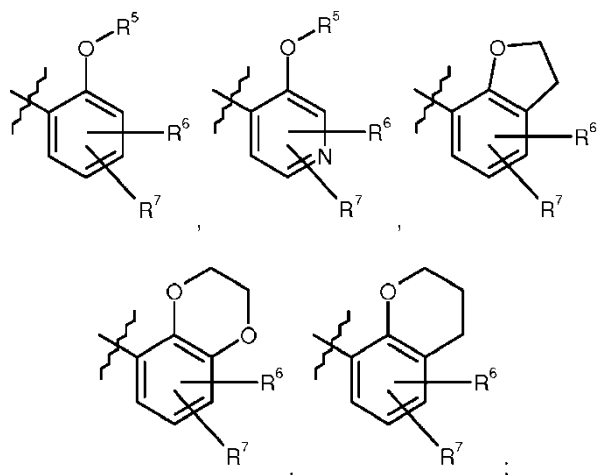
$R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o cloro;

15 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

$R^1$  representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, ciclohexilo, ciclopentilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, metoxi-;

20  $R^2$  representa un grupo seleccionado entre



$R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

25  $R^5$  representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo metilo, un propan-2-ilo, grupo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor o de cloro;

b) ( $^2H_3$ )metilo;

30 c) un grupo ciclopentilo;

d) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de

flúor o de cloro;

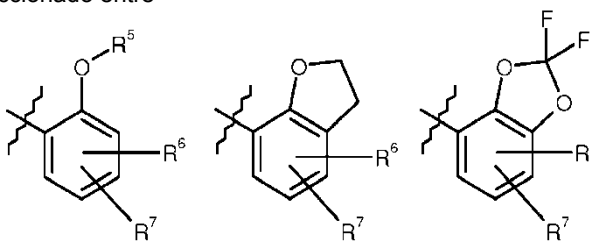
$R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor o cloro;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

$R^1$  representa un grupo metilo;

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre



10  $R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

a) metilo, propan-2-ilo group, grupo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre un átomo de flúor o cloro;

15 b) un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de flúor o cloro;

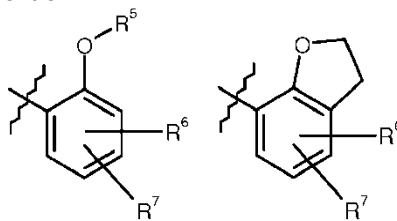
$R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

$R^1$  representa un grupo metilo;

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre



25  $R^3, R^4$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

$R^5$  representa un grupo seleccionado entre

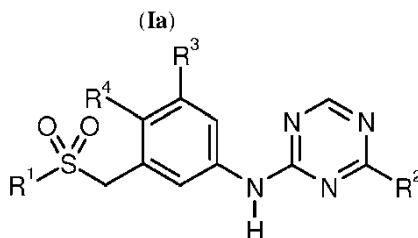
a) un grupo metilo, propan-2-ilo, grupo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor;

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

$R^6, R^7$  representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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



en la que

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, *terc*-butilo, propan-2-il-, ciclopentilo; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de hidroxilo;
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 3,4-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 4-  
 10 fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenil-, 2-metoxipiridin-3-ilo; 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(2-clorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-metoxifenil-;
- R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;
- R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-), propan-2-il-, ciclopentilo;
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-  
 20 fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;
- R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;
- R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 25 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-);
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-  
 fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;
- R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;
- 30 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;
- o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanol, propan-2-il-;
- 35 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-  
 [(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-  
 fluorobencil)oxi]fenil-;
- R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;  
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-);  
R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-  
cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;  
R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;  
R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

10 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-);  
R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre  
15 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-,  
5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;  
R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;  
R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

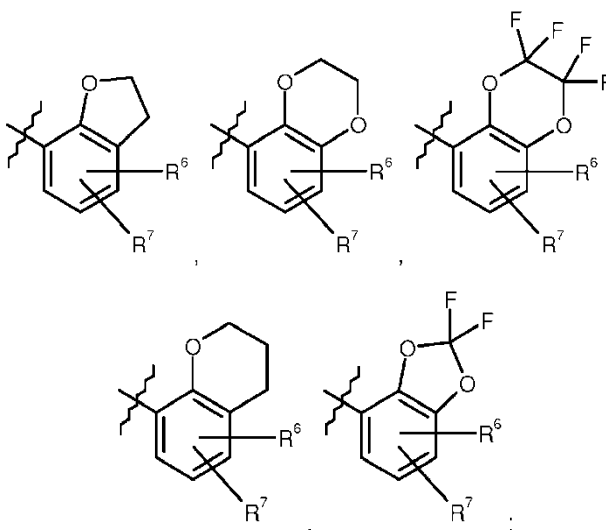
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

- 20 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,  
fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de  
manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas  
25 cíclicas;

- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



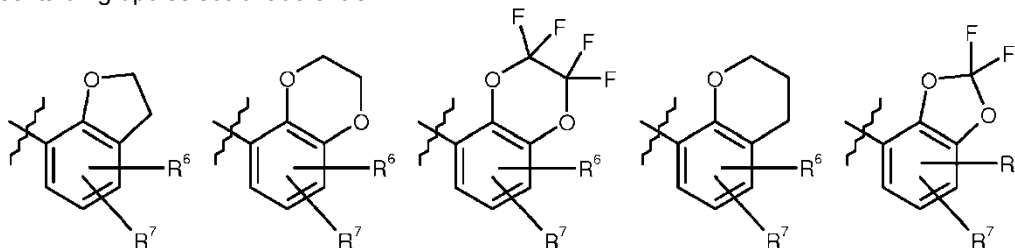
- 30 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un  
átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi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

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil-;  
 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre

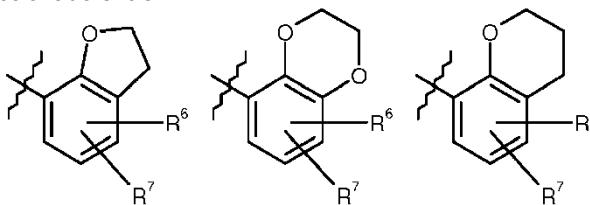


5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

10 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,  
 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> representa un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, un heterociclil-, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- o un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxil-, ciano-, halógeno-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, -NH<sub>2</sub>-, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, un cicloalquil C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un fenilo, un heteroarilo, un fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- o un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxil-, ciano-, halógeno-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>-, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

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

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxil-, ciano-, halógeno-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, -NH<sub>2</sub>-, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-.

35 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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

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

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propan-2-ilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo;

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

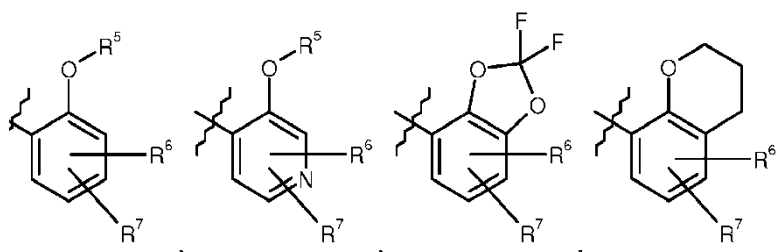
- 10 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-), propan-2-il-, ciclopropilo, ciclopentilo; ciclohexilo.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, etanolilo (=hidroxietil-), propan-2-ilo, ciclopentilo.

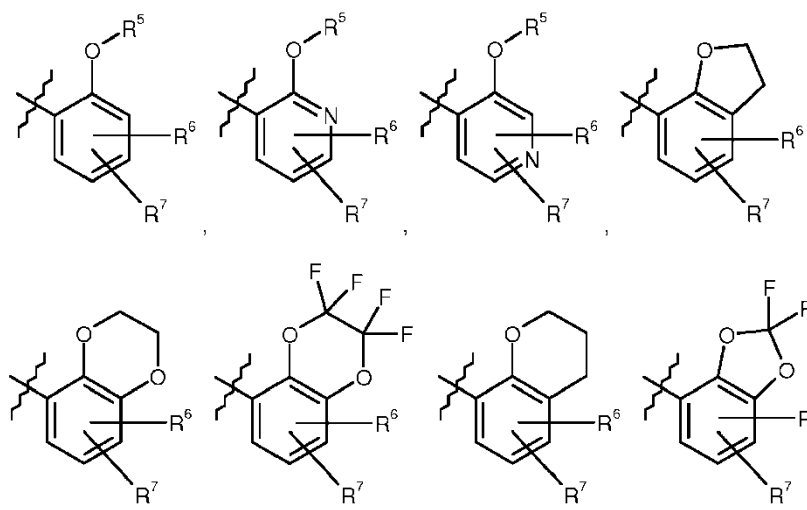
En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo y etanolilo (=hidroxietil-).

- 15 En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>1</sup> representa un grupo metilo.

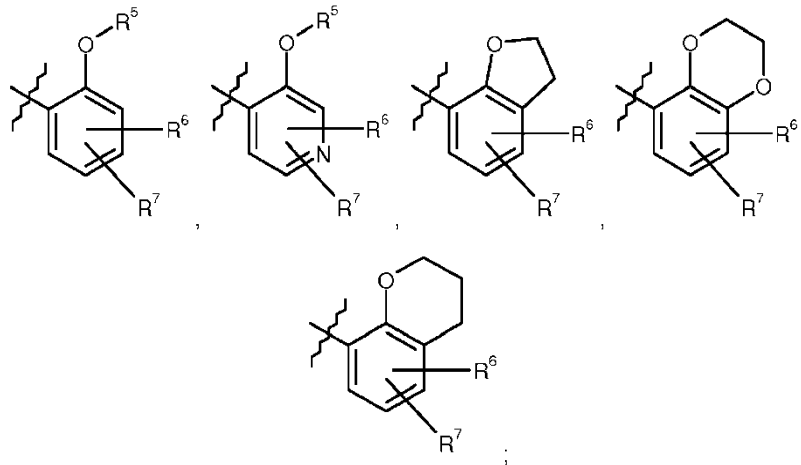
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



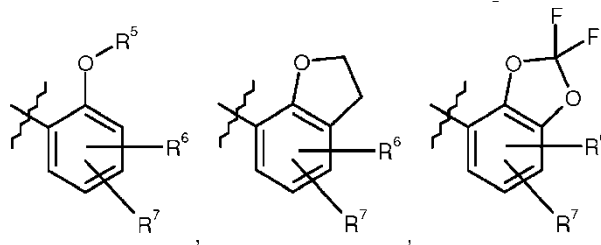
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



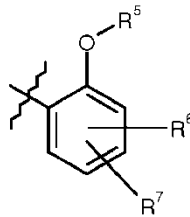
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



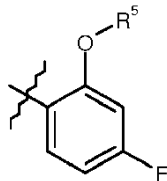
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



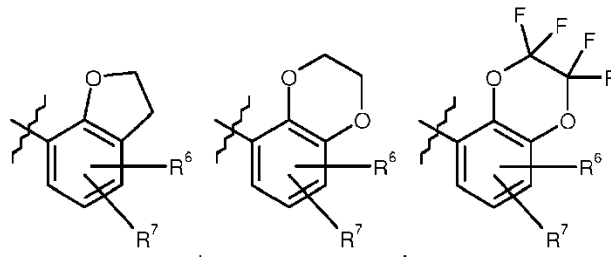
5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



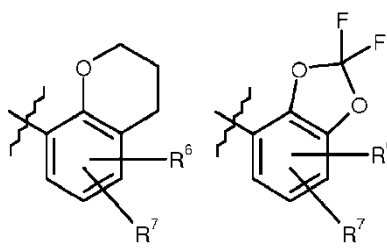
En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



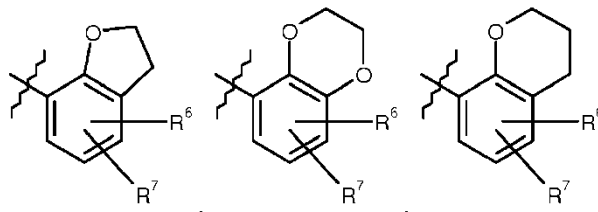
En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



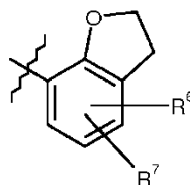




En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa



5

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 2-butoxi-4-fluorofenil-, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil-, 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil-, 2-[(2,3-difluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(2,5-difluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3,4-difluoro-bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil-, 2-[(4-cianobencil)oxi]fenil-;

10

15

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenil-; 3,4-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil-, 3-metoxipiridin-4-il-, 5-fluoro-2-metoxifenil-, 2-metoxipiridin-3-il-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-metoxifenil-.

20

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenil-; 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-il-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-.

25

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4,5-difluoro-2-metoxifenil-; 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-il-, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-.

30

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

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

35

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo

seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- 10 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un hidrógeno, un átomo de flúor o de cloro.

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

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o átomo de flúor.

- 25 En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>4</sup> representa un átomo de flúor.

- 30 En una realización preferida la invención se refiere a R<sup>5</sup> de compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

- 35 b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-;

c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

- 40 d) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil-, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, heteroarilo,

- 45

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

- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-, heterociclicil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, heteroarilo,

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

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, heterociclicil-, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo de un átomo de halógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo de un átomo de cloro o flúor.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo de un átomo de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

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

- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un metilo, un grupo (<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metilo, un grupo propan-2-ilo.

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

- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo ciclopentilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

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

- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-

heterociclilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil-CH<sub>2</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquénil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alquénil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenilalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo metilo.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de flúor o cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo bencilo, un 4-fluorobencil-, un 3-clorobencilo, un 2-fluorobencilo o un 3-fluorobencilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenil-ciclopropil-, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo fenil-ciclopropil-, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo metilo.

- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil-ciclopropil-, cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo cicloalquil-ciclopropil-, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo metilo.

- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>5</sup> representa un heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

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

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> representa un átomo de flúor.

En una realización preferida la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> está en posición para con respecto a la triazina y representa un átomo de flúor.

- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>7</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>7</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-.

- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>7</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (1) o (Ia), en la que R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> representa un átomo de flúor y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que R<sup>6</sup> está en posición para con respecto a la triazina y representa un átomo de flúor y R<sup>7</sup> representa un átomo de hidrógeno.

Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de una realización de la presente invención de compuestos de fórmula (I) o (Ia), anteriormente.

Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula (I) o (Ia) que se desvelan en la sección de Ejemplos de este texto, más adelante.

- 5 Son muy especialmente preferidas, combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos mencionados anteriormente.

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

- 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 10 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,  
 15 4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Ciclohexilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 20 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 2-[(3-[[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino]bencil)sulfonyl]etanol,  
 4-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-1-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(*tert*-Butilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 25 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metiloxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 30 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 35 4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[5-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

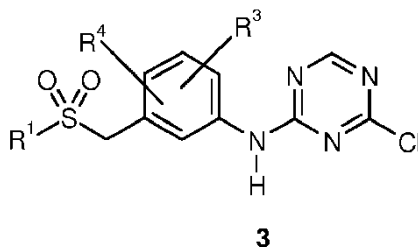
- 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 5 N-{3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{5-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 10 4-{2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 15 4-[4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(2-Ciclopropiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 20 4-[2-(2-Etoxi-etoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(2-Ciclopentiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 25 4-[2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(2,2-Difluoroetoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 30 4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(2-Ciclohexiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 35 4-[4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)metoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoksi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,

- 4-(4-Fluoro-2-[[3-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 5 4-(4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 10 4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(2,3-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(2,5-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 15 4-{4-Fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(3,4-Difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 20 4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-({5-Fluoro-2-[4-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi)metil)-benzonitrilo,

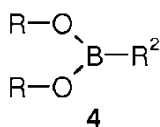
o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

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

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



- 30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)





en la que  $R^2$  es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, y R representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquil  $C_1-C_{10}$  o, como alternativa, ambos R forman juntos un grupo R-R, que es  $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ , proporcionando así un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención y los compuestos resultantes de fórmula (I) de acuerdo con la invención se hacen reaccionar opcionalmente, si es adecuado, con los disolventes (i) y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la fórmula general (4) pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos (revisar: 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, una gran diversidad de compuestos de fórmula general (4) está disponible en el mercado.

La reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula (3) con compuestos de fórmula (4) se cataliza por un catalizador de Pd, por ejemplo con un catalizador de Pd(0) o un catalizador de Pd(II). Son ejemplos de catalizadores de Pd(0), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)  $[Pd(PPh_3)_4]$  o tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0)  $[Pd_2(dba)_3]$ , son ejemplos para catalizadores de Pd(II), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II)  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ , acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o dicloruro de  $[1,1'$ -bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (revisar: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y referencias citadas en ese documento).

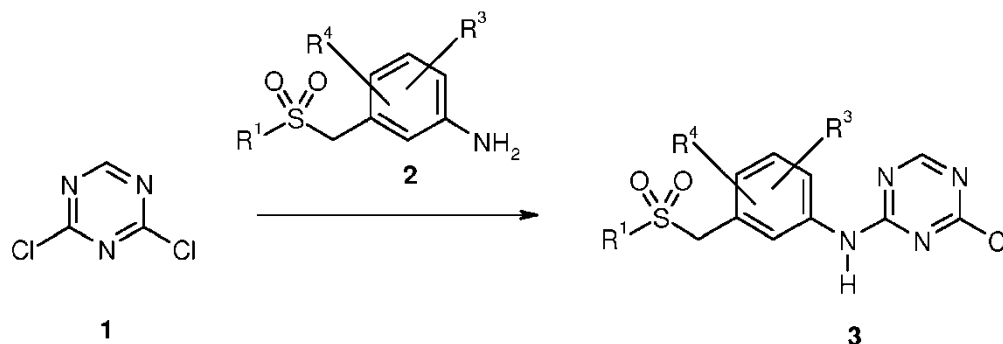
Esta reacción se realiza preferentemente en disolventes apróticos o próticos, preferentemente en una mezcla de disolventes apróticos y próticos, más preferentemente en disolventes como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano o isopropanol con agua (revisar: D.G. Hall,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

Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato potásico acuoso, bicarbonato sódico acuoso o fosfato potásico (revisar: 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 ( $=20^\circ C$ ) al punto de ebullición del disolvente. Aún más, la reacción puede realizarse a temperaturas por encima del punto de ebullición usando tubos a presión y horno microondas. (revisar: 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 preferentemente después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

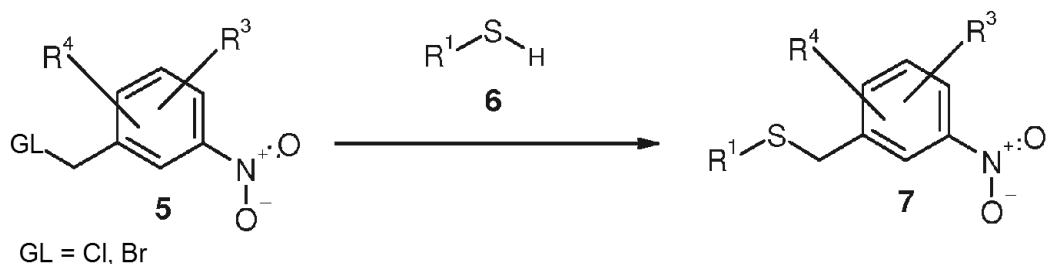
Pueden obtenerse compuestos de fórmula general (3) de la siguiente manera:



Se hace reaccionar 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1), que es conocida o puede prepararse análogamente a procedimientos conocidos, con las anilinas (2) adecuadas para dar las 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas (3) correspondientes.

Esta reacción puede realizarse con un equivalente de la anilina (2) en un disolvente inerte como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, dioxano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o un alcohol como, por ejemplo, isopropanol o mezclas de tales disolventes. Preferentemente, la reacción se realiza a una temperatura por debajo de  $0^\circ C$ , de un modo tal que la mezcla de reacción se mantiene homogénea. Las condiciones preferidas usan una base adicional como por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se completa preferentemente después de 1 a 6 horas.

Una multitud de compuestos de fórmula general (2) están disponibles en el mercado. Aún más, los compuestos de fórmula (2) son conocidos o pueden prepararse análogamente a procedimientos conocidos. Por ejemplo por reacción de los bencilcloruros o -bromuros adecuados de fórmula (5) con tioles adecuados de fórmula (6) en condiciones básicas, pueden prepararse los tioéteres correspondientes de fórmula (7) (véase, por ejemplo: Sammond y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519)



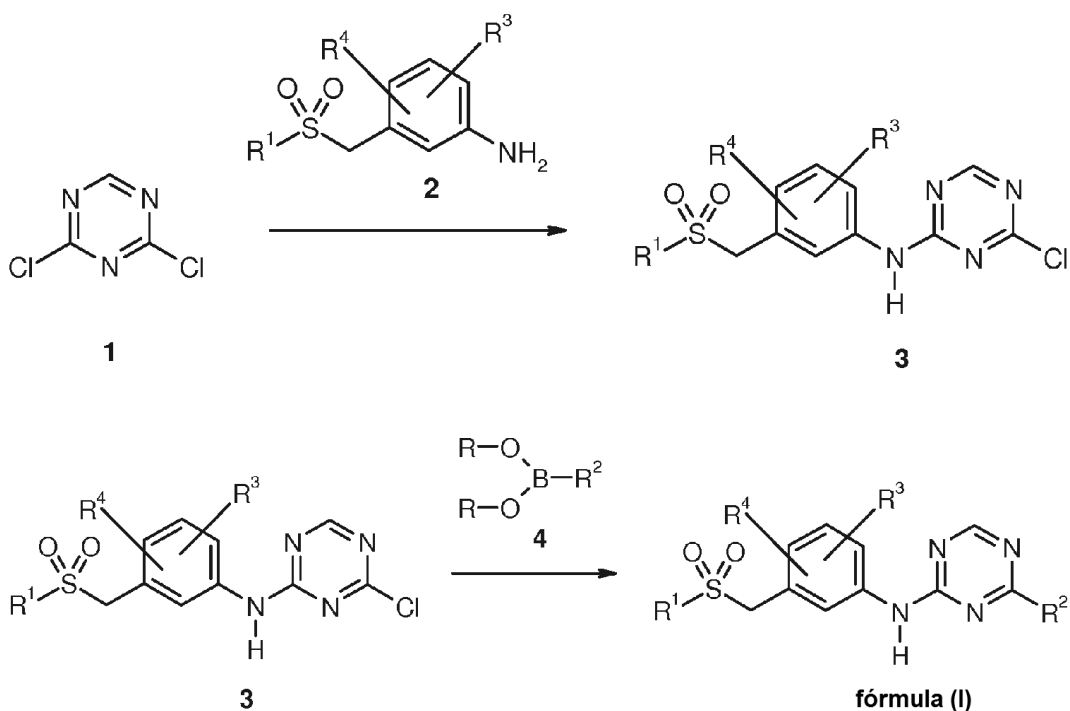
La oxidación de (7) da las sulfonas correspondientes de fórmula (8). La oxidación puede realizarse análogamente a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: Sammond y col.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).



5 Finalmente, la reducción del grupo nitro da las anilinas deseadas de fórmula (2). La reducción puede realizarse análogamente a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: Sammond y col.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519).

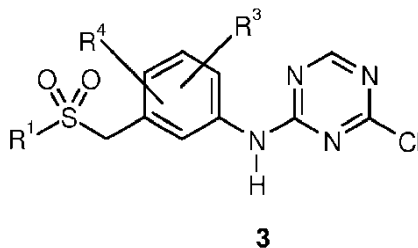


10 La preparación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema de síntesis:



Los compuestos de fórmula general (Ia) pueden prepararse análogamente.

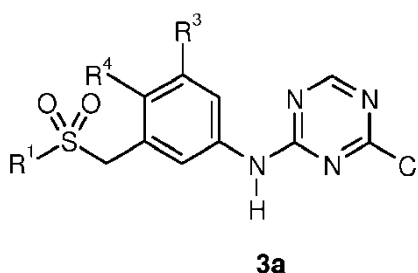
En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos intermedios de fórmula general (3)



en la que

$R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

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



en la que

$R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han definido para el compuesto de fórmula general (Ia) de acuerdo con la invención.

10 Los compuestos de la invención presentan un espectro de acción farmacológica y farmacocinética valioso que no se podía prever.

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

En el ámbito de la presente invención, el término "tratamiento" incluye la profilaxis.

15 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su acción como inhibidores de CDK9. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan como inhibidores de CDK9.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una potencia particularmente alta (como se demuestra por un valor de  $CI_{50}$  menor en el ensayo de CDK9/Cic T1) para inhibir la actividad de CDK9.

20 En el contexto de la presente invención, el valor de  $CI_{50}$  con respecto a CDK9 se puede determinar por los procedimientos descritos en la sección procedimiento posteriormente. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 1. ("ensayo cinasa CDK9/Cic T1") descrito en la sección Materiales y Procedimientos posterior.

25 Sorprendentemente, resulta que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben selectivamente la CDK9 en comparación con otras proteína cinasas dependientes de ciclina, preferentemente en comparación a CDK2. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizan preferentemente como inhibidores selectivos de CDK9.

30 Los compuestos de al presente invención de acuerdo con la fórmula general (i) o (Ia) presentan una inhibición significativamente más fuerte de CDK9 que de CDK2. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una relación  $CI_{50}$  CDK2/ $CI_{50}$  CDK9 de más de 10, preferentemente de más de 20 e incluso más preferentemente de más de 30. La  $CI_{50}$  de CDK9 se determina de acuerdo con el Procedimiento 1, la  $CI_{50}$  de CDK2 de acuerdo con el Procedimiento 2, ambos descritos con más detalle en la sección Materiales y procedimientos posteriormente.

35 En el contexto de la presente invención el valor de la  $CI_{50}$  con respecto a CDK2 se puede determinar por los procedimientos que se describen en la sección procedimiento posteriormente. Preferentemente, se determina de acuerdo con el Procedimiento 2 ("ensayo de cinasa CDK2/Cic E") que se describe en la sección Materiales y Procedimientos posteriormente.

- Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) o (Ia) intervienen en una actividad anti-proliferativa en líneas celulares tumorales tales como HeLa. En el contexto de la presente invención, los valores de la  $CI_{50}$  de los compuestos con respecto a esta línea celular se determina preferentemente de acuerdo con el Procedimiento 3. ("Ensayo de proliferación") descrito en la sección Materiales y Procedimientos posteriormente.
- Además, los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) o (Ia) se caracterizan por propiedades farmacocinéticas mejores, tales como una permeabilidad aparente aumentada en Caco-2 (Pap A-B) a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.
- Adicionalmente, los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula (I) o (Ia) se caracterizan por mejores propiedades farmacocinéticas, tales como una disminución de la relación de flujo (relación de flujo = Pap B-A/Pap A-B) desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2, en comparación con los compuestos conocidos de la técnica anterior.
- En el contexto de la presente invención, los valores de permeabilidad aparente de Caco-2 desde el compartimento basal al apical a través de monocapas de células Caco-2 (Pap A-B) o la relación de flujo (que se define como la relación (Pap B-A)/(Pap A-B)) se determinan de acuerdo con el Procedimiento 4 ("Ensayo de permeabilidad en Caco-2") descrito en la sección Materiales y Procedimientos posteriormente.
- Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, preferentemente de trastornos relacionados o mediados por la actividad de CDK9, en particular de trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente de trastornos hiper-proliferativos.
- Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para inhibir la actividad o expresión de CDK9. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) o (Ia) sean valiosos como agentes terapéuticos. En ciertas realizaciones, los trastornos que se relacionan con la actividad de CDK9 son trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares, más preferentemente trastornos hiper-proliferativos, particularmente el cáncer.
- El término "tratar" o "tratamiento" como se establece a lo largo del presente documento se utilizan convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar las condiciones de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.
- El término "sujeto" o "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir un trastorno proliferativo o un trastorno asociado con muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente o quien pueda de otra manera beneficiarse de un compuesto de la invención, tal como seres humanos y animales no humanos. Los seres humanos preferidos son los pacientes humanos que padecen o tienden 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, ovejas, vacas, perros, gatos y roedores, por ejemplo, ratones y no mamíferos, tales como pollos, anfibios, reptiles, etc.
- La expresión "trastornos relacionados con o mediados por CDK9" incluirá las enfermedades asociadas con o que implican la actividad de CDK9, por ejemplo, la hiperactividad de CDK9, y las afecciones que acompañan a estas enfermedades. Ejemplos de "trastornos relativos a o mediados por CDK9" incluyen trastornos que resultan del aumento de la actividad de CDK9 debido a mutaciones en los genes que regulan la actividad de CDK9 tales como LARP7, HEXIM1/2 o 7SK ARNnp, o trastornos que resultan del aumento de actividad de CDK9 debido a la activación del complejo CDK9/ciclina T/ARN polimerasa II por proteínas víricas tales como VIH-TAT o HTLV-TAX o trastornos que resultan del aumento de la actividad de CDK9 debido a la activación de rutas de señalización mitógenas.
- La expresión "hiperactividad de CDK9" se refiere al aumento de una actividad enzimática de CDK9 en comparación con las células normales no enfermas, o se refiere al aumento de la actividad de CDK9 que da lugar a una proliferación celular no deseada, o a la muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente, o a mutaciones que dan lugar a la activación constitutiva de CDK9.
- La expresión "trastorno hiper-proliferativo" incluye trastornos que implican la proliferación no deseada o incontrolada de células e incluye trastornos que implican la muerte celular programada (apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para prevenir, inhibir, reducir, disminuir, controlar, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este procedimiento comprende la administración a un sujeto que lo necesite, incluyendo un mamífero, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo que es eficaz para tratar o prevenir el trastorno.
- Los trastornos hiper-proliferativos en el contexto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, endometriosis, trastornos esqueléticos, trastornos

- proliferativos de los vasos sanguíneos o angiogénicos, hipertensión pulmonar, trastornos fibróticos, trastornos proliferativos de células mesangiales, pólipos colónicos, enfermedad del riñón poliquistico, hiperplasia prostática benigna (HPB), y tumores sólidos, tales como cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides, y sus metástasis a distancia. Estos trastornos incluyen también linfomas, sarcomas y leucemias.
- 5 Ejemplos de cánceres de mama incluyen, pero no se limitan a carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*. Carcinoma mamario canino o felino.
- Ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a carcinoma de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, así como adenoma bronquial, blastoma pleuropulmonar, y mesotelioma.
- 10 Ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a glioma hipofálmico y del tronco encefálico, astrocitoma cerebelar y cerebral, glioblastoma, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor pineal y neuroectodérmico.
- Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a cáncer testicular y de próstata. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a cáncer endometrial, cervical, 15 ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma del útero.
- Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a cánceres de ano, colon, colorrectales, esofágicos, de la vesícula biliar, gástricos, pancreáticos, rectales, de intestino delgado y de glándulas salivares.
- Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a cánceres de la vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral, y renal papilar hereditario o esporádico.
- 20 Los cánceres oculares incluyen, pero no se limitan a melanoma intraocular y retinoblastoma.
- Ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a carcinoma hepatocelular (carcinomas de hígado con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático), y colangiosarcoma hepático mixto.
- Los cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo celular de Merkel, y cáncer de piel no melanoma. Tumores de mastocitos.
- 25 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a cáncer laríngeo, hipofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y cavidad oral, y cáncer de células escamosas. Melanoma oral.
- Los linfomas incluyen, pero no se limitan a linfoma relacionado con el SIDA, linfoma no de Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneos, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.
- 30 Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a sarcomas de tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma. Histiocitosis maligna, fibrosarcoma, hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomyosarcoma.
- Las leucemias incluyen, pero no se limita a leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y leucemia de células pilosas.
- 35 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, reestenosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales, que incluyen enfermedades renales tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes, y glomerulopatías.
- 40 Otras afecciones en seres humanos y otros mamíferos se pueden tratar administrando un compuesto de la presente invención incluyen el crecimiento tumoral, retinopatía, incluyendo la retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana, retinopatía de la degeneración macular prematura y relacionada con la edad, artritis reumatoide, psoriasis, y trastornos bullosos asociados con la formación de vejigas subepidérmicas, incluyendo el penfigoide bulloso, eritema multiforme y dermatitis herpetiforme.
- 45 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también para prevenir y tratar enfermedades de las vías aéreas y el pulmón, enfermedades del tracto gastrointestinal así como enfermedades de la vesícula y el conducto biliar.
- Los trastornos mencionados anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros animales, que incluyen mamíferos, y se pueden tratar administrando las composiciones 50 de la presente invención.
- En un aspecto adicional de la presente invención. Los compuestos de acuerdo con la invención se utilizan en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades infecciosas, en particular enfermedades infecciosas inducidas por virus. Las enfermedades infecciosas inducidas por virus, incluyen enfermedades oportunistas, producidas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flaviviridae, y/o adenovirus. En una realización adicional preferida del presente 55 procedimiento, los retrovirus se seleccionan de entre lentivirus u oncorretrovirus, en los que el lentivirus se selecciona de entre el grupo que comprende: VIH-1, VIH-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV o EIAV, preferentemente VIH-1 o VIH-2 y en los que los oncorretrovirus se seleccionan de entre el grupo que consiste en: HTLV-I, HTLV-II o BLV. En una realización preferida adicional del presente procedimiento, el hepadnavirus se selecciona de entre VHB, GSHV o WHV, preferentemente VHB, los herpesvirus se seleccionan de entre el grupo que comprende: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV o HHV 8, preferentemente HCMV y el flaviviridae se selecciona de 60 entre VHC, fiebre del Nilo Occidental y Fiebre Amarilla.
- Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) o (Ia) también se utilizan en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como hipertrofia cardíaca, enfermedad cardíaca congénita del adulto, aneurisma, angina estable, angina inestable, angina pectoris, edema angioneurótico, estenosis valvular aórtica, aneurisma aórtico,

5 arritmia, displasia ventricular derecha arritmogénica, arterioesclerosis, malformaciones arterio-venosas, fibrilación auricular, síndrome de Behcet, bradicardia, taponamiento cardíaco, cardiomegalia, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, prevención de enfermedad cardiovascular, estenosis carotídea, hemorragia cerebral, síndrome de Churg-Strauss, diabetes, anomalía de Ebstein, complejo de Eisenmenger, embolismo de colesterol, endocarditis bacteriana, displasia fibromuscular, defectos cardíacos congénitos, enfermedades cardíacas, fallo cardíaco congestivo, enfermedades valvulares cardíacas, ataque cardíaco, hematoma epidural, hematoma subdural, enfermedad de Hippel-Lindau, hiperemia, hipertensión, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, hipotensión, claudicación intermitente, enfermedad cardíaca isquémica, 10 síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, síndrome medular lateral, síndrome de intervalo QT largo por prolapso de válvula mitral, enfermedad moyamoya, síndrome de ganglio linfático mucocutáneo, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, miocarditis, pericarditis, enfermedad vascular periférica, flebitis, poliarteritis nodosa, atresia pulmonar, enfermedad de Raynaud, re-estenosis, síndrome de Sneddon, estenosis, síndrome de vena cava superior, síndrome X, taquicardia, arteritis de Takayasu, telangiectasia hemorrágica hereditaria, telangiectasia, arteritis temporal, 15 tetralogía de Fallot, tromboangitis obliterans, trombosis, tromboembolismo, atresia tricúspide, venas varicosas, enfermedades vasculares, vasculitis, vasoespasmo, fibrilación ventricular, síndrome de Williams, enfermedad vascular periférica, venas varicosas y úlceras en las piernas, trombosis venosa profunda, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

20 Se prefiere la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita de adulto, aneurismas, angina, angina pectoris, arritmias, prevención de enfermedad cardiovascular, cardiomiopatías, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar, crecimiento hipertrófico, re-estenosis, estenosis, trombosis y arterioesclerosis.

Una materia objeto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula general (I) o (Ia) de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados anteriormente.

25 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 mencionados anteriormente.

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

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

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

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

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

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

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

55 En particular, los compuestos de la presente invención se puede utilizar en la combinación fija o por separado con otros agentes anti-tumorales tales como agentes alquilantes, anti-metabolitos, agentes anti-tumorales derivados de plantas, agentes de terapia hormonal, inhibidores de la topoisomerasa, derivados de la camptotecina, inhibidores de cinasa, fármacos dirigidos, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica, compuestos anti-angiogénicos, y otros fármacos anti-tumorales. A este respecto, a continuación se da una lista de ejemplos no limitantes de agentes secundarios que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente

invención:

- 5 • Los agentes alquilantes incluyen pero no se limitan a N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, altretamina, apazicuona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, mafosfamida, bendamustina, y mitolactol; compuestos alquilantes coordinados por platino que incluyen, pero no se limitan a, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, y satraplatino;
- 10 • Los antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, tegafur, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflornitina, etinilcitudina, arabinósido de citosina, hidroxurea, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfito, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, y vinorelbina;
- 15 • Los agentes de terapia hormonal incluyen pero no se limitan a, exemestano, Lupron, anastrozol, doxercalciferol, fadrozol, formestano, inhibidores 11-beta hidroxil esteroides deshidrogenasa 1, inhibidores 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa tales como el acetato de abiraterona, inhibidores de 5-alfa reductasa tales como finasterida y epristerida, anti-estrógenos tales como citrato de tamoxifeno y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol, anti-andrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex, y anti-progesteronas y combinaciones de los mismos;
- 20 • Las sustancias anti-tumorales derivadas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de entre inhibidores mitóticos, por ejemplo, epotilones tales como sagopilo, isabepilon, y epotilonB, vinblastina, vinflunina, docetaxel y paclitaxel;
- 25 • Los agentes que inhiben la topoisomerasa citotóxica incluyen, pero no se limitan a, aclarrubicina, doxorubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, topotecan, edotecarina, etopósido de epimbicina, , exatecan, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, pirambicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxana, taflupósido, y combinaciones de los mismos.
- 30 • Agentes inmunológicos que incluyen interferones tales como el interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, e interferón gamma-n1, y otros agentes amplificadores inmunitarios tales como L18-IL2 y otros derivados de IL2, filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubenimex, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, dactuzumab, denileucina, gemtuzumab, ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, sargramostim, tasonermin, teclucina, timalasina, tositumomab, Vimlizin, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pemtumomab, y Provenge; vacuna de melanoma de Merial.
- 35 • Modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o respuestas biológicas tales como la supervivencia o diferenciación de células tisulares para dirigir las para que tengan una actividad antitumoral; dichos agentes incluyen, por ejemplo, krestin, lentinan, sizofiran, picibanil, ProMune, y ubenimex;
- 40 • Los compuestos anti-angiogénicos incluyen, pero no se limitan a 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 no se limitan a, trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, rituximab, ticilimumab, ipilimumab, lumiliximab, catumaxomab, atacicept, oregovomab, y alemtuzumab;
- Los inhibidores del VEGF tales como por ejemplo, sorafenib, DAST, bevacizumab, sunitinib, recentin, axitinib, aflibercept, telatinib, brivanib alaninate, vatalanib, pazopanib, y ranibizumab; Palladia
- 45 • Los inhibidores del EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, cetuximab, panitumumab, vectibix, gefitinib, erlotinib, y Zactima;
- Los inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, lapatinib, tratuzumab, y pertuzumab;
- Los inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, temsirolimus, sirolimus/Rapamicina, y everolimus;
- Inhibidores de c-Met;
- 50 • 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 anti-mitóticos dirigidos tales como los

inhibidores PLK, inhibidores de Aurora (por ejemplo, la Hesperadina), inhibidores de cinasas de puntos de control, e inhibidores de KSP;

- Inhibidores de HDAC tal como, por ejemplo, panobinostat, vorinostat, MS275, belinostat, y LBH589;
- Inhibidores de HSP90 y HSP70;
- 5 • Inhibidores del proteosoma tales como bortezomib y carfilzomib;
- Inhibidores de la serina/treonina cinasa incluyendo inhibidores del MEK (tal como, por ejemplo, RDEA 119) e inhibidores de Raf tales como sorafenib;
- Inhibidores de la farnesil transferasa tales como, por ejemplo, tipifarnib;
- 10 • Inhibidores de la tirosina cinasa que incluyen, por ejemplo, dasatinib, nilotinib, DAST, bosutinib, sorafenib, bevacizumab, sunitinib, AZD2171, axitinib, aflibercept, telatinib, mesilato de imatinib, brivanib alaninate, 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 obatoclax, oblimersen sódico, y gosipol;
- 15 • Agrupamiento de antagonistas del receptor 20 de diferenciación tales como, por ejemplo, rituximab;
- Inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, gemcitabina;
- Agonistas del receptor 1 del ligando que induce apoptosis de necrosis tumoral tales como, por ejemplo, mapatumumab;
- 20 • Antagonistas del receptor de 5-Hidroxitriptamina tales como, por ejemplo, rEV598, xaliprode, hidrocloruro palonosetron, granisetron, Zindol, y AB-1001;
- Inhibidores de la integrina incluyendo los inhibidores de la integrina alfa5-beta1 tales como, por ejemplo, E7820, JSM 6425, volociximab, y endostatina;
- Antagonista del receptor androgénico que incluyen, por ejemplo, decanoato de nandrolona, fluorximisterona, Android, Pros-aid, andromustina, bicalutamida, flutamida, apo-ciproterona, apo-flutamida, acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, acetato de ciproterona, y nilutamida;
- 25 • Inhibidores de la aromataasa tales como, por ejemplo, anastrozol, letrozol, testolactona, exemestrano, aminogluetimida, y formestano;
- Inhibidores de metaloproteinasas de la matriz;
- Otros agentes anti-cáncer que incluyen, por ejemplo, alitretinoína, ampligen, atrasentan bexaroteno, bortezomib, bosentan, 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 en conjunto con radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

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

- (1) dar lugar a una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquier agente solo,
- 40 (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterápicos que se administran,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterápico que sea bien tolerado por el paciente con menores complicaciones farmacológicas perjudiciales que las que se observan con quimioterapias de agente único y otras ciertas terapias combinadas,
- (4) proporcionar tratamiento para un amplio espectro de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,
- 45 (5) proporcionar una tasa de respuesta más alta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar más tiempo de progresión tumoral, y/o
- 50 (8) dar lugar a resultados de eficacia y tolerancia al menos tan buenos como los de los agentes utilizados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes para el cáncer producen



efectos antagónicos.

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

5 1311-cTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAI 80-6946, BAI 1000394, BAI 86-9766 (RDEA 119), belotecan, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfan, cabazitaxel, folinato cálcico, levofolinato cálcico, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbeopetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileucina, diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoetina alfa, epoetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, bases 1-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferon alfa, interferon beta, interferon gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, Metil aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekina, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, base de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pegfilgrastim, peginterferon alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomina, perfosfamida, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, poliestradiol fosfato, polisacárido-K, porfimer sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, sodium glicididazol, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibarotene, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microsferas de cristal de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) o (Ia) se pueden utilizar, como tales o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como referencias analíticas de referencia, y similares, que se conocen bien en la técnica.

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

45 Las formas adecuadas para la administración vía oral que funcionan como se ha descrito en la técnica anterior y suministran los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o en una forma modificada, que comprende los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tal como, por ejemplo, en comprimidos (revestidos o no revestidos, por ejemplo, comprimidos proporcionados con revestimientos entéricos o revestimientos cuya disolución está retardada o que son insolubles y que controlan de 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 duras o de gelatina blanda), comprimidos revestidos de 50 azúcar, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de absorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo la etapa de absorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración son, *inter alia*, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, 55 emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Ejemplos adecuados para las otras vías de administración son formas farmacéuticas para inhalación (*inter alia* inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas/soluciones/pulverizadores nasales; comprimidos para la administración por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los ojos u oídos, capsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas por agitación), suspensiones lipófilas, ungüentos, 60 cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como emplastos, por ejemplo), leche, pastas, espumas, polvos

finos, implantes o estents.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden convertir en formas de administración establecidas. Esto puede tener lugar de manera conocida *per se* mezclando con adyuvantes adecuados farmacéuticamente, inertes, no tóxicos. Estos adyuvantes incluyen, *inter alia*, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecil sulfato sódico, oleato de polioxisorbitan), 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 enmascaradores del sabor y/o el olor.

- 5
- 10 La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente adecuados, inertes, no tóxicos, y su uso para los fines mencionados anteriormente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran como fármacos, a seres humanos o animales, se pueden dar *per se* o como una composición farmacéutica que contienen, por ejemplo, un 0,1 % a un 99,5 % (más preferentemente de un 0,5 % a un 90 %) de principio activo en combinación con uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos.

- 15
- Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la invención de fórmula general (I) o (Ia) y/o la composición farmacéutica de la presente invención se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

- 20 Los niveles de dosificación actuales y el curso de administración en el tiempo de los ingredientes activos de las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden variar para obtener una cantidad de principio activo que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular sin ser tóxico para el paciente.

### **Materiales y procedimientos**

- 25 El porcentaje en los datos de los siguientes ensayos y ejemplos son porcentajes por peso a menos de que se indique otra cosa; las partes son partes por peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

Los ejemplos se ensayaron con ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaba más de uno, los datos se exponen como media de valores o mediana de los valores, en los que:

- 30
- El valor medio, al que se hace referencia también como valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces de ensayos.
  - El valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando varían en un orden ascendente o descendente. Si el número de valores del grupo de datos es non, la mediana es el valor del medio. Si el número del grupo de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

- 35 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios o valores de la mediana utilizando los grupos de datos que se obtienen del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

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

#### **1. Ensayo de cinasa CDK9/Cic T1:**

- 40 Se cuantificó la actividad inhibidora de CDK9/Cic T1 de los compuestos de la presente invención empleando el ensayo CDK9/Cic T1 TR-FRET como se describe en los siguientes párrafos:

- 45 Se adquirieron la CDK9 recombinante de longitud completa humana marcada con His y la Cic T1, expresada en células de insecto y purificada por cromatografía de afinidad Ni-NTA en Invitrogen (Nº Cat. PV4131). Como sustrato para la reacción cinasa se utilizó biotina peptídica biotinilada-Ttds- YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma amida) que se había adquirido, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa negra de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK9/Cic T1 en tampón de ensayo acuoso [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1,0 mM de ditiotreitól, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes de empezar la reacción cinasa. Luego se inició la reacción cinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM →conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl era 10 µM) y sustrato (1,67 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 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
- 50

CDK9/Cic T1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 µg/ml. La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [n° 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n° AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, un 0,2 % (p/v) de albúmina sérica bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación del complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó por medición de la transferencia de energía de resonancia desde el Euquelado a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras excitación a 350 nm en un lector 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 tomaron como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 %, todos los otros componentes de ensayo pero no la 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, preparada la serie de diluciones por separado antes del ensayo con el nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada una de las concentraciones y se calcularon los valores de la  $CI_{50}$  por un ajuste de 4 parámetros.

### 20 **Ensayo de cinasa CDK2/Cic E:**

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

Las proteínas de fusión recombinantes de GST y CDK2 humana y de GST y Cic E humana, expresadas en células de insecto (Sf9) y purificadas por cromatografía de afinidad Sepharose –Glutación, se adquirieron en ProKinase GmbH (Freiburg, Alemania). Como sustrato para la reacción cinasa se utilizó péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C en forma amida) que se podía adquirir, por ejemplo, de la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

Para el ensayo se pipetearon 50 µl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2 µl de una solución de CDK2/Cic E en tampón de ensayo acuoso [50 mM de Tris/HCl pH 8,0, 10 mM de  $MgCl_2$ , 1,0 mM de ditiotretitol, 0,1 mM de ortovanadato de sodio, un 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40 (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 min a 22 °C para permitir la pre-unión de los compuestos de ensayo a la enzima antes de empezar la reacción cinasa. Luego se inició la reacción cinasa por la adición de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 16,7 µM → conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y sustrato (1,25 µM => conc. final en el volumen de ensayo de 5 µl era 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/Cic E se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se escogió el apropiado para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 130 ng/ml. La reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución de reactivos de detección TR-FRET (0,2 µM de estreptavidina-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y 1 nM de anticuerpo anti-RB (pSer807/pSer811) de BD Pharmingen [n° 558389] y 1,2 nM de anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 [Perkin-Elmer, producto n° AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (100 mM de EDTA, un 0,2 % (p/v) de albúmina sérica bovina en 100 mM de HEPES/NaOH pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir la formación de complejo entre el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de detección. Posteriormente, la cantidad de sustrato fosforilado se evaluó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el Euquelato a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm tras excitación a 350 nm en un lector 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 tomaron como la medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 %, todos los otros componentes de ensayo pero no la 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, preparada la serie de diluciones por separado antes del ensayo con el nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones en serie 1:3,4) en valores duplicados para cada una de las concentraciones y se calcularon los valores de la  $CI_{50}$  por un ajuste de 4 parámetros.

### 55 **3. Ensayo de proliferación:**

Las células tumorales cultivadas (NCI-H460, células humanas de carcinoma pulmonar de células no pequeños, ATCC HTB-177; DU 145, células de carcinoma prostático humano independiente de hormonas, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, células de carcinoma de cuello de útero humano, EPO-GmbH, Berlín; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma de cuello uterino humano resistente a multifármacos, EPO-GmbH, Berlín; HeLa células tumorales de

5 cuello de útero humano, ATCC CCL-2; Caco-2 carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10 células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) se colocaron en placas a una densidad de 5000 células/pocillo (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 células por pocillo (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), 1500 células/pocillo (Caco-2), o 1000 células por pocillo (B16F10) en una placa de multi-titulación de 96 pocillos en 200 µl de su respectivo medio de cultivo suplementado con un 10 % de suero fetal bovino. Tras 24 horas, las células de una placa (placa de punto  
 10 cero) se tiñeron con cristal violeta (véase posteriormente), mientras que el medio de las otras placas se substituyó con medio de cultivo recién preparado (200 µl), al que se habían añadido las sustancias de ensayo en distintas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,001-10 µM; la concentración del disolvente dimetil sulfóxido era de un 0,5 %) Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de ensayo. La proliferación celular se determinó tiñendo las células con cristal violeta: las células se fijaron añadiendo 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras tres ciclos de lavado de las células teñidas con agua, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió añadiendo 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético al 10 %. La extinción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio de número celular, en porcentaje, se calculó por normalización de los valores  
 15 medidos de los valores de extinción en la placa de punto cero (= 0 %) y la extinción en las células sin tratar (0 µm) (= 100 %). Los valores de la  $CI_{50}$  se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

#### 4. Ensayo de permeabilidad en Caco-2:

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

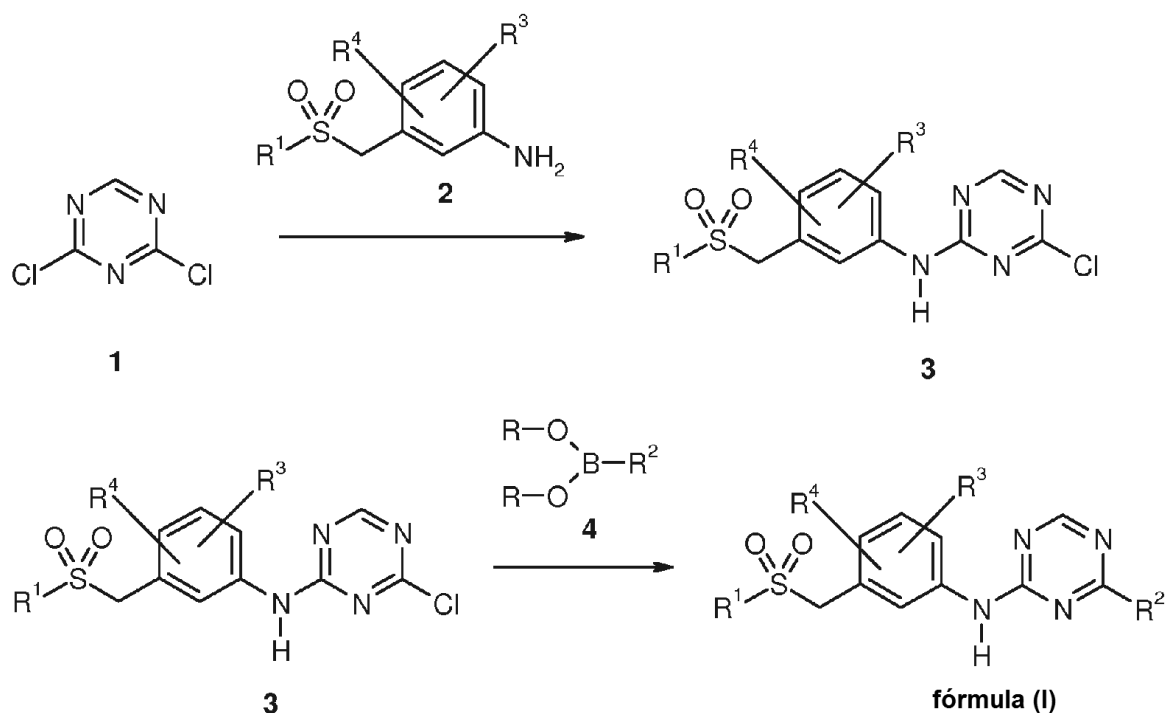
$$Pap = (Vr/Po)(1/S)(P2/t)$$

Donde Vr es el volumen de medio en la cámara receptora, Po es la altura o área del pico del fármaco de ensayo medida en la cámara donante a t = 0, S la superficie del área de la monocapa, P2 es el área del pico del fármaco de ensayo medida en la cámara receptora tras 2 h de incubación y t es el tiempo de incubación. La relación de flujo basolateral (B) a apical (A) se calculó dividiendo la Pap B-A por la Pap A-B. Además, se calculó el compuesto recuperado. Se utilizaron los siguientes compuestos de referencia para la clasificación de la clase de permeabilidad: Antipirina, Pirazosina, Verapamilo, Fluvastatina, Cimetidina, Ranitidina, Atenolol, Sulfasalacina..

#### Ejemplos preparativos

##### Síntesis de compuestos

40 Las síntesis de las triazinas disustituidas inventivas de acuerdo con la presente invención se realizaron preferentemente de acuerdo con la secuencia sintética general, mostrada en el esquema 1.



Esquema 1

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

En la segunda etapa, la 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina (3) intermedia se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico R<sup>2</sup>-B(OR)<sub>2</sub> (4) para dar compuestos de fórmula (I) o (Ia). El derivado de ácido (4) puede ser un ácido borónico (R = -H) o un éster del ácido borónico, por ejemplo es isopropil éster (R = -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), preferentemente un éster obtenido a partir de pinacol en el que el intermedio de ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-).

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

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

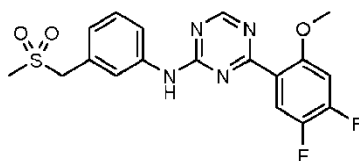
## Preparación de compuestos:

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

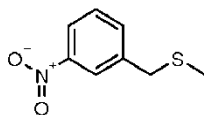
CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); DCM (diclorometano); DIPEA (di-isopropiletilamina); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); equiv. (equivalente); EN (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); MeOH (metanol); EM (espectrometría de masas); RMN (resonancia magnética nuclear); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II) con diclorometano); iPrOH (iso-propanol); TA (temperatura ambiente); ac. sat. (acuoso saturado); SiO<sub>2</sub> (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano).

Los nombres IUPAC de los ejemplos se generaron usando el programa 'ACD/Name batch versión 12,0' de ACD LABS.

### Ejemplo 1: 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



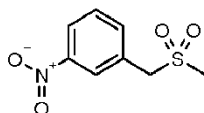
**Preparación de Intermedio 1.1: 1-[(Metilsulfanil)metil]-3-nitrobenceno**



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

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

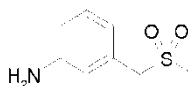
**Preparación de Intermedio 1.2: 1-[(Metilsulfonil)metil]-3-nitrobenceno**



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

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

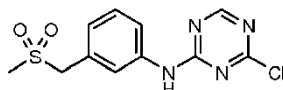
**Preparación de Intermedio 1.3: 3-[(Metilsulfonil)metil]anilina**



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

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

**Preparación de Intermedio 1.4: 4-Cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



35 Se añadió DIPEA (3,7 ml; 21,3 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (1,60 g; 10,7 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en THF / i-PrOH (1:1; 20 ml) a -40 °C. Después se añadió una suspensión de 3-[(metilsulfonil)metil]anilina (1,97 g; 10,7 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 10 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 3 horas a 0 °C. El lote se concentró al vacío para dar el producto en bruto (5,2 g) que se usó sin purificación adicional.

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A1 = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min B al 1-99 %, 1,6-2,0 min B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass 160 1000.flp
<i>Retención:</i>	0,78 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 299 [M+H]

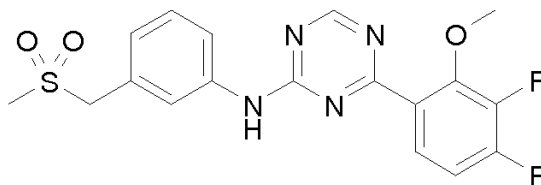
**Preparación de producto final:**

5 Un lote con 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (125 mg), ácido (4,5-difluoro-2-metoxifenil)borónico (78 mg; 0,41 mmol; Aldrich Chemical Company Inc. Chemical Company Inc.) t tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (73 mg; 0,06 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) y una solución 2 M de carbonato potásico (0,42 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 2,5 horas a 100 °C. Después de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (48 mg; 0,12 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

10

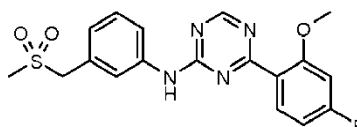
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 10,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,80 (a, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

**Ejemplo 2: 4-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

5 El Ejemplo 2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (3,4-difluoro-2-metoxifenil)borónico (AOBChem USA). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %, 8-8,1 min de B al 90-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención:</i>	7,6 - 7,9 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

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

10

El Ejemplo 3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm

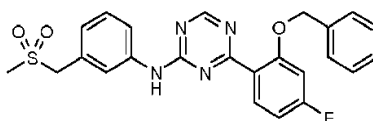


(continuación)

	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	5,8 - 6,2 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,96 (a, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

5 **Ejemplo 4: 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



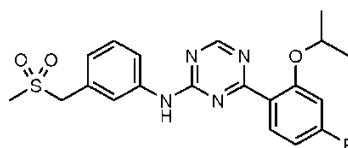
El Ejemplo 4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido [2-(benciloxi)-4-fluorofenil]borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 % B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	6,3 - 6,75 min

10

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,77 (a, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

15 **Ejemplo 5: 4-[4-Fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



El Ejemplo 5 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido [4-fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

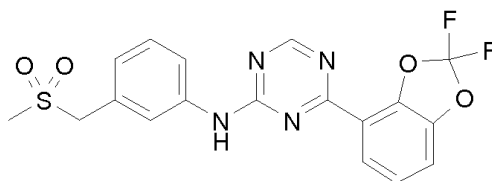
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm

(continuación)

<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %, 8-8,1 min de B al 90-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	4,6 - 5,1 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,34 (d, 6H).

5 **Ejemplo 6: 4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



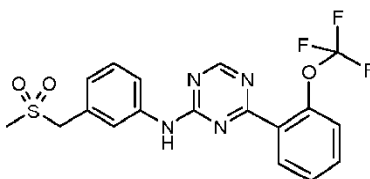
El Ejemplo 6 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)borónico (Aalen Chemical Co., Ltd.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

10

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

**Ejemplo 7: N-{3-[(Metilsulfonil)metil]fenil}-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina**



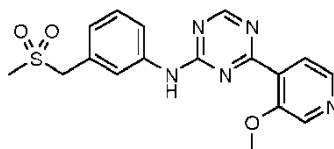
El Ejemplo 7 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido [2-(trifluorometoxi)fenil]borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

5

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

#### Ejemplo 8: 4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

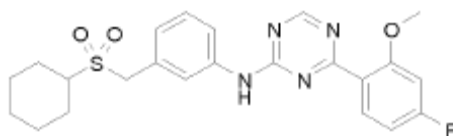


10 El Ejemplo 8 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (3-metoxipiridin-4-il)borónico (Combi-Blocks Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

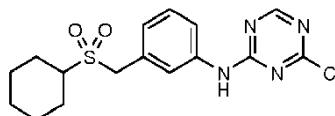
<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Prep Pump, DLA, MWD, ELSD, Prep FC
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + ácido fórmico al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-17,5 min de B al 10-40 %, 17,5-20 min de B al 40-100 %
<i>Flujo:</i>	38 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	MWD 210 nm / ELSD
<i>Retención</i>	6,9 - 7,9 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

**Ejemplo 9: N-{3-[(Ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina**



5 **Preparación de Intermedio 9.1: 4-Cloro-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



10 Se añadió DIPEA (0,7 ml; 3,95 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (296 mg; 1,97 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en THF / i-PrOH (1:1; 4 ml) a -40 °C. Después, se añadió una solución de 3-[(ciclohexilsulfonil)metil]anilina (500 mg; 1,97 mmol, BCH Research) en THF / i-PrOH (1:1; 3 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 4 horas a 0 °C. El lote se concentró al vacío para dar el producto en bruto (1098 mg) que se usó sin purificación adicional.

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A1 = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp
<i>Retención:</i>	1,10 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 365 [M-H]

**Preparación de producto final:**

15 El Ejemplo 9 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

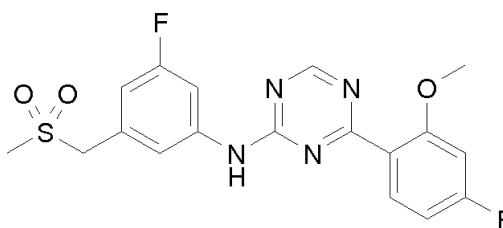
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %

(continuación)

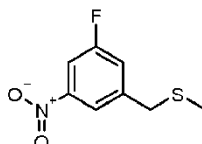
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,81 (s, 1H), 7,98 (a, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,87 (a, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,23 (m, 4H).

**Ejemplo 10: 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



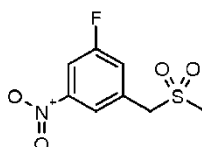
**Preparación de Intermedio 10.1: 1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobencono**



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

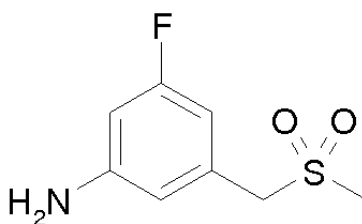
15  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,00 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 10.2: 1-Fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobencono**



20 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (77 %; 3,68 g; 16,4 mmol) a una solución agitada de 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobencono (1,50 g) en DCM (178 ml) a 0 °C. El lote se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después 2,5 horas a temperatura ambiente. El lote se diluyó con agua (450 ml) antes de añadir bicarbonato sódico (1,50 g). El lote se extrajo con DCM (2 x). Las fases 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.

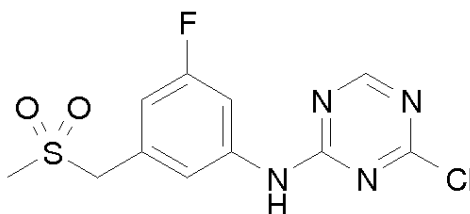
**Preparación de Intermedio 10.3: 3-Fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina**



Se añadió una solución de cloruro de titanio (III) (aproximadamente 15 %) en ácido clorhídrico a aproximadamente el 10 % (MERCK (MDA) INCL SCHUCHARDT; 29 ml) a una solución agitada de 1-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenzeno 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 añadía 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 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano / acetato de etilo 1:1 a acetato de etilo) para dar el producto deseado (262 mg; 1,29 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 6,48 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,88 (a, 2H), 2,79 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 10.4: 4-Cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amin**



Se añadió DIPEA (0,45 ml; 2,56 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (192 mg; 1,28 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 2,5 ml) a -40 °C. Después, se añadió una suspensión de 3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]anilina (260 mg; 1,28 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 1,3 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 2 horas a 0 °C. El lote se concentró para dar el producto en bruto (650 mg) que se usó sin purificación adicional.

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Retención</i>	0,85 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 317 [M+H]

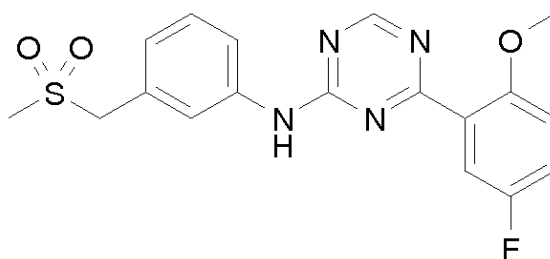
**Preparación de producto final:**

El Ejemplo 10 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

5

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 8,19 (a, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H).

**Ejemplo 11: 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

10 El Ejemplo 11 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

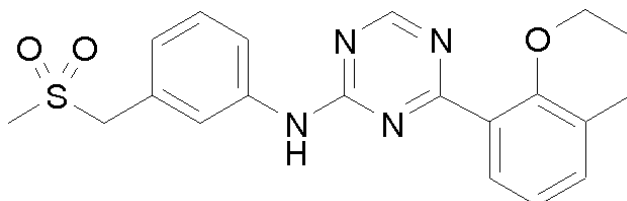
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %,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

(continuación)

<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (a, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

5 **Ejemplo 12: 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



El Ejemplo 12 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido 3,4-dihidro-2H-cromen-8-ilborónico (Parkway Scientific LLC).

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Retención:</i>	1,03 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 397 [M+H]

10

El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %

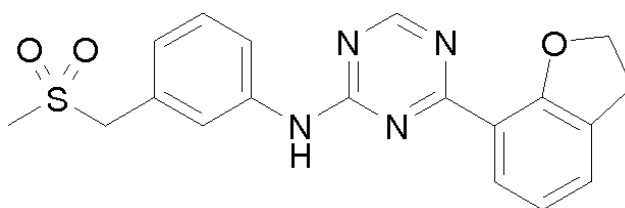


(Continuación)

	B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %, 8-8,1 min de B al 70-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	5,8 - 6,5 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,10 (m, 2H).

5 **Ejemplo 13: 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

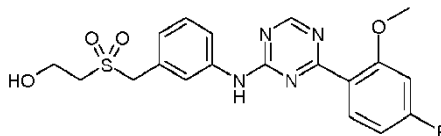
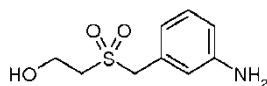


El Ejemplo 13 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofurano (ChemBridge Corporation). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

10

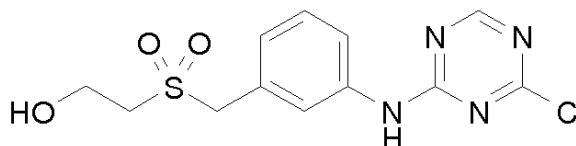
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,93 (a, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

**Ejemplo 14: 2-[(3-[(4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)sulfonil]etanol****Preparación de Intermedio 14.1: 2-[(3-Aminobencil)sulfonil]etanol:**

5 Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aproximadamente 15 %) en ácido clorhídrico a aproximadamente el 10 % (MERCK (MDA) INCL SCHUCHARDT, 114 ml) a una solución agitada de 2-[(3-nitrobencil)sulfonil]etanol (9,0 g; 36,7 mmol) en THF (384 ml) a temperatura ambiente y el lote se agitó durante 18 horas. Añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico el valor del pH de la mezcla de reacción se elevó a 7-8 antes de extraer el lote con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM / etanol 95:5) para dar el

10 producto deseado.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 6,97 (m, 1H), 6,52 (m, 3H), 5,13 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,10 (m, 2H).

**Preparación de Intermedio 14.2: 2-[(3-[(4-Cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)sulfonil]etanol**

15 Se añadió DIPEA (0,49 ml; 2,78 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (209 mg; 1,39 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 2,75 ml) a -40 °C. Se añadió 2-[(3-aminobencil)sulfonil]etanol (300 mg; 1,39 mmol) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 90 minutos a 0 °C. El lote se concentró al vacío para dar el producto en bruto (700 mg) que se usó sin purificación adicional.

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Retención</i>	0,73 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 329 [M+H]

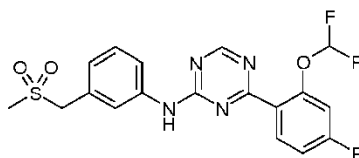
**Preparación de producto final:**

El Ejemplo 14 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 2-({3-[(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)sulfonyl)etanol en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

5

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,96 (a, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (m, 2H).

**Ejemplo 15: 4-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

10 El Ejemplo 15 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y 2-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Focus Synthesis LLC). El lote se purificó por HPLC preparativa:

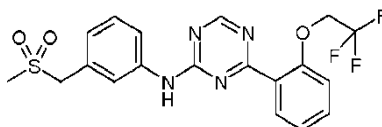
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = ACN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %, 8-8,1 min de B al 70-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD

(continuación)

Retención:	7,4- 8,1 min
------------	--------------

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,69 (tr, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,81 (s, 3H).

5 **Ejemplo 16: N-{3-[(Metilsulfonil)metil]fenil}-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina**



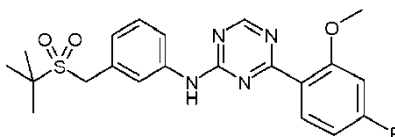
El Ejemplo 16 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido [2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]borónico (Combi-Blocks Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

Sistema:	Waters Autopurificationsystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
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 intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

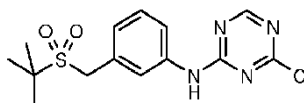
10

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 4,44 (c, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

15 **Ejemplo 17: N-{3-[(terc-Butilsulfonil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina**



15 **Preparación de Intermedio 17.1: N-{3-[(terc-Butilsulfonil)metil]fenil}-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina**



20 Se añadió DIPEA (0,46 ml; 2,64 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (198 mg; 1,32 mmol) en THF / i-PrOH (1:1; 2,6 ml) a -40 °C. Se añadió 3-[(terc-Butilsulfonil)metil]anilina (300 mg; 1,32 mmol, UkrOrgSynthesis Ltd.) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 90 minutos a 0 °C. El lote se concentró al vacío para dar el producto en bruto (700 mg) que se usó sin purificación adicional.

## ES 2 613 103 T3

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3Mass_100_100.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Retención</i>	0,96 min
<i>EM(ES-):</i>	m/z = 339 [M-H]

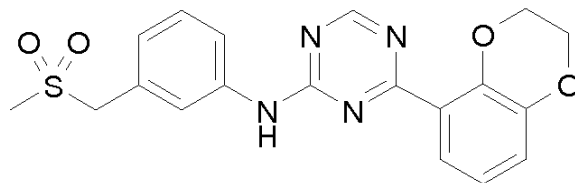
### Preparación de producto final:

El Ejemplo 17 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando N-{3-[(*tert*-butilsulfonil)metil]fenil}-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

5

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1x2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,99 (a, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

**Ejemplo 18: 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

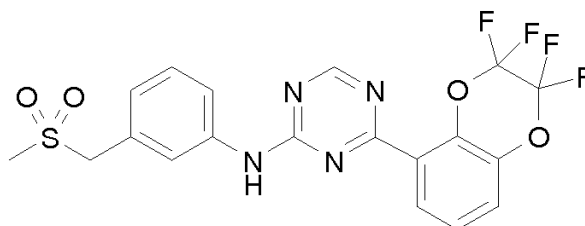
5

El Ejemplo 18 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilborónico (Combi-Blocks Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,85 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,37 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,79 (s, 3H).

10

**Ejemplo 19: N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina**

15

Una mezcla de agua / acetonitrilo (2:1; 1,6 ml) se añadió a 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (125 mg), trifluoro(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)borato potásico (1-) (158 mg; 0,52 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mg; 0,008 mmol) y carbonato potásico (347 mg; 2,51 mmol) en un tubo para microondas en una atmósfera de argón. El tubo se cerró herméticamente y el lote se calentó con agitación durante 5 minutos a 150 °C en un horno microondas. Después de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo y agua. El lote se extrajo con acetato de etilo (2 x) y las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (3 mg; 0,01 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 254, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm

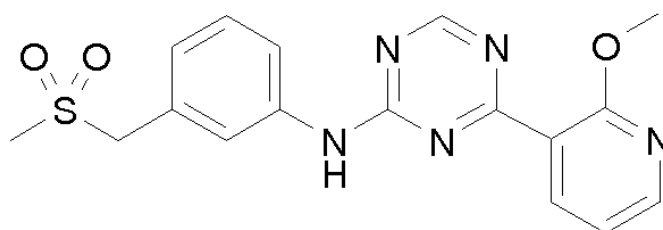
20

(continuación)

<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %, 8-8,1 min de B al 70-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	6,8- 7,2 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 10,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (a, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,92 (s, 3H).

5 **Ejemplo 20: 4-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

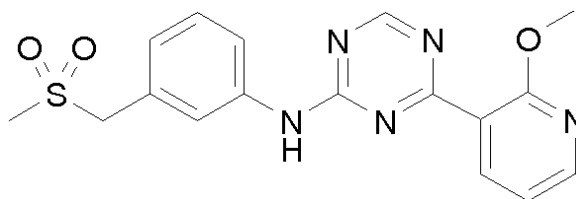


El Ejemplo 20 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

10

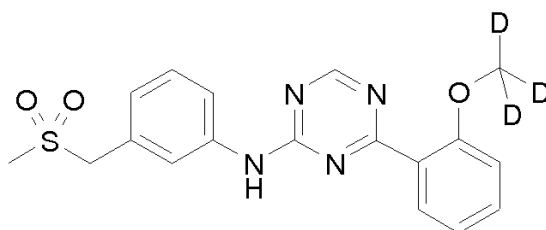
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

**Ejemplo 21: 4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

5 El Ejemplo 21 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido [5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]borónico (FCH Group Company). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 % B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %, 8-8,1 min de B al 90-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención:</i>	4,0- 4,5 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,83 (s, 1H), 7,85 (a, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,65 (m, 4H).

**10 Ejemplo 22: 4-{2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metiloxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

El Ejemplo 22 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido 2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metiloxi]fenil}borónico (CombiPhos Catalysts, Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %

15

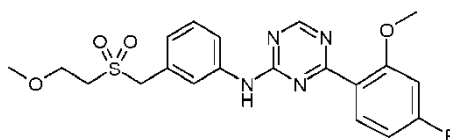


(continuación)

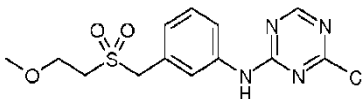
	B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 30 %, 1-8 min de B al 30-70 %, 8-8,1 min de B al 70-100 %, 8,1-10 min de B al 100 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	4,5- 5,5 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,77 (s, 3H).

5 **Ejemplo 23: 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[[2-metoxietil]sulfonyl]metil)fenil)-1,3,5-triazin-2-amina**



**Preparación de Intermedio 23.1: N-(3-[[2-Metoxietil]sulfonyl]metil)fenil)-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina**



10 El Intermedio 23.1 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación de Intermedio 17.1 usando 3-[[2-metoxietil]sulfonyl]metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 % B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001

(continuación)

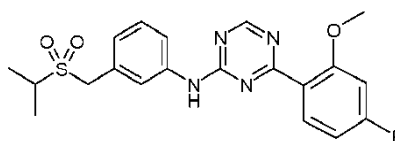
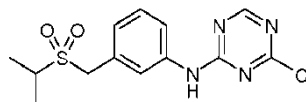
Retención	0,88 min
EM(ES-):	m/z = 343 [M-H]

**Preparación de producto final:**

5 El Ejemplo 23 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando N-(3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil]fenil)-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

Sistema:	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
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 intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,97 (a, 1H), 7,83 (a, 1H), 7,70 (a, 1H), 7,48 (a, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (tr, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,10 (tr, 2H).

10 **Ejemplo 24: 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina****Preparación de Intermedio 24.1: N-{3-[(Propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina**

15 El Intermedio 24.1 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación de Intermedio 17.1 usando 3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]anilina (UkrOrgSynthesis Ltd.).

Sistema:	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
Disolvente:	A2 = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 % B1 = Acetonitrilo

(continuación)

<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD
<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
	A2 + B1 = C:\MassLynx\NH3_Mass_100_1000.flp
<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Retención</i>	0,91 min
<i>EM(ES-):</i>	m/z = 327 [M-H]

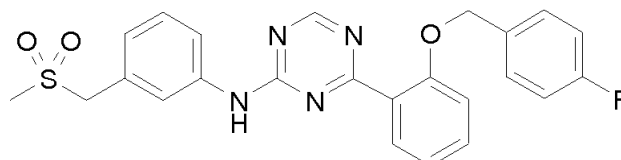
**Preparación de producto final:**

5 El Ejemplo 24 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}-4-cloro-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (tr, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 1,37 (d, 6H).

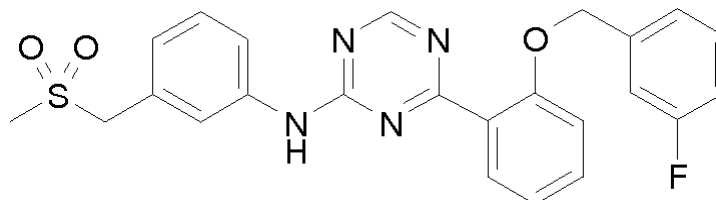
10 **Ejemplo 25: 4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



El Ejemplo 25 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por TLC preparativa.

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,84 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (a, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,06 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 2,75 (s, 3H).

**Ejemplo 26: 4-{2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

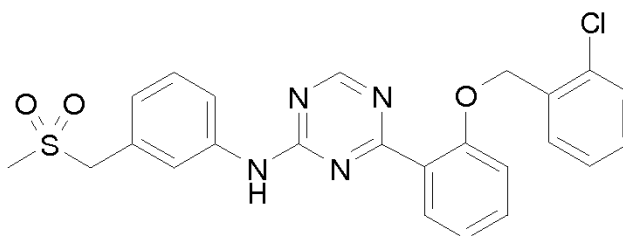


10 El Ejemplo 26 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 $\mu\text{m}$ , 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = $\text{H}_2\text{O}$ + $\text{NH}_3$ al 0,2 % B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z ELSD
<i>Retención:</i>	5,20-5,87 min

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 300K)  $\delta$  = 8,86 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

**Ejemplo 27: 4-{2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



15

El Ejemplo 27 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {2-[(2-clorobencil)oxi]fenil}borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

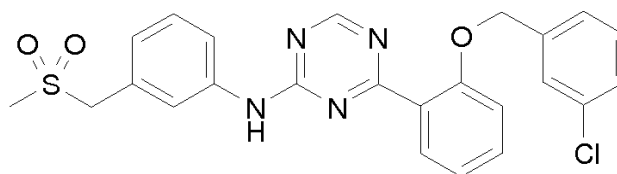
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 254, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 $\mu\text{m}$ , 100 x 30 mm

(continuación)

<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	6,03-6,78 min

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,79 (a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,76 (s, 3H).

5 **Ejemplo 28: 4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

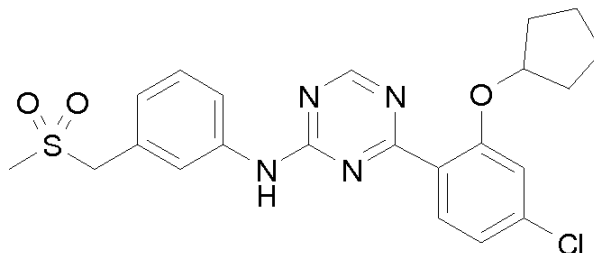


El Ejemplo 28 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {2-[(3-clorobencil)oxi]fenil}borónico (Aldrich Chemical Company Inc.). El lote se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: Bomba 254, 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 <sub>2</sub> O + NH <sub>3</sub> al 0,2 %
	B = MeOH
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 50 %, 1-8 min de B al 50-90 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z
	ELSD
<i>Retención:</i>	5,91-6,30 min

10

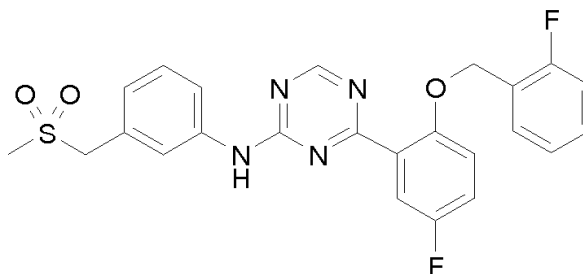
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,54 (a, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 2,86 (s, 3H).

**Ejemplo 29: 4-[4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

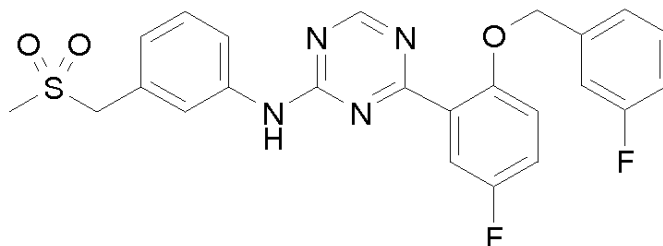
5 Un lote con 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (175 mg), ácido [4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]borónico (141 mg; 0,59 mmol; Combi-Blocks Inc.) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (72 mg; 0,09 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) y una solución 2 M de carbonato potásico (0,6 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 60 minutos a 100 °C. Después de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationssystem: 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 <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml de DMSO o. DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

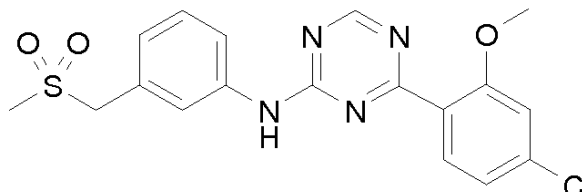
10 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,73 (m, 8H).

**Ejemplo 30: 4-{5-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

15 El Ejemplo 30 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {5-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (Combi-Blocks Inc.). El lote se purificó por TLC preparativa. <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,84 (s, 1H), 7,79 (a, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

**Ejemplo 31: 4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

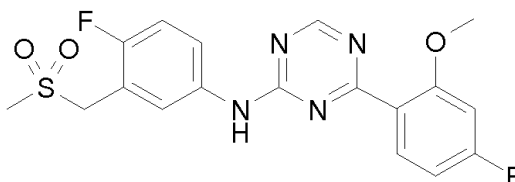
5 El Ejemplo 31 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido {5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (Combi-Blocks Inc.). El lote se purificó por TLC preparativa (DCM / EtOH 95:5).  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,28 (m, 7H), 7,00 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,78 (s, 3H).

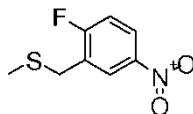
**Ejemplo 32: 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

10 El Ejemplo 32 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 30 usando 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto y ácido (4-cloro-2-metoxifenil)borónico (ABCR GmbH & CO. KG). El lote se purificó por HPLC preparativa.

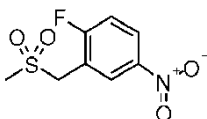
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %,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

15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,82 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,79 (s, 3H).

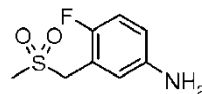
**Ejemplo 33: 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

**Preparación de Intermedio 33.1: 1-Fluoro-2-[(metilsulfanil)metil]-4-nitrobencono**

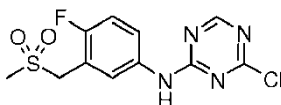
- 5 Una suspensión de 2-bromometil-1-fluoro-4-nitrobencono (3,76 g) en etanol (75 ml) a -15 °C se trató con metanotiolato sódico (1,25 g) en 3 porciones, durante 3 horas la temperatura se aumentó de -15 °C a 0 °C. Después, se añadió salmuera, se extrajo con acetato de etilo (3 x), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua para neutralizar, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El compuesto del título (3,25 g) se obtuvo de este modo y se usó sin purificación adicional.

**Preparación de Intermedio 33.2: 1-Fluoro-2-[(metilsulfonil)metil]-4-nitrobencono**

- 10 Una solución de 1-fluoro-2-[(metilsulfanil)metil]-4-nitrobencono (1,6 g) en DCM (55 ml) se trató a 0 °C con porciones de ácido 3-cloroperbencenoico (3,9 g, 77 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos más y después 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de añadir hidrógeno sulfito sódico y una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo del 12 % al 100 %) para dar el compuesto del título (1,7 g).
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,44 (dd, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 4,41 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 33.3: 4-Fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]anilina**

- 20 Una solución de cloruro de titanio (aproximadamente 15 %) en ácido clorhídrico a aproximadamente el 10 % (MERCK (MDA) INCL SCHUCHARDT, 71,5 ml) se añadió a una solución agitada de 1-fluoro-2-[(metilsulfonil)metil]-4-nitrobencono (1,61 g) en THF (80 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Añadiendo una solución 1 N de hidróxido sódico el valor del pH de la mezcla de reacción se elevó a 10 antes de extraerse con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto (1,64 g) que se cristalizó en éter dietílico / acetato de etilo (1,16 g).
- 25 <sup>1</sup>H-RMN (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,92 (t, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 (s a., 2H), 2,80 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 33.4: 4-Cloro-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

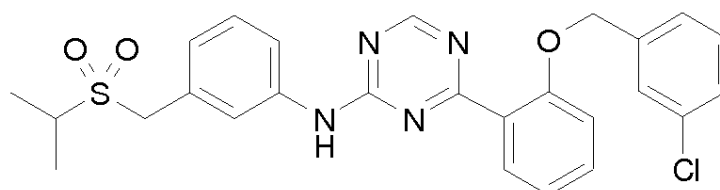
- 30 A una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (169 mg, ABCR GmbH & CO. KG) en THF / i-PrOH (1:1; 2 ml) se le añadió DIPEA (0,38 ml) a -40 °C. Después se añadió una suspensión de 4-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]anilina (224 mg) en THF / i-PrOH (1:1, 10 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 3 horas a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto (733 mg) que se usó sin purificación adicional.

**Preparación de producto final:**

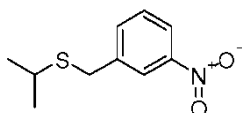
- 35 El Ejemplo 33 se preparó en condiciones similares a las descritas para la preparación del Ejemplo 1 usando 4-cloro-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (732 mg), ácido (5-fluoro-2-metoxifenil)borónico (181 mg, Aldrich Chemical Company Inc.) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (1,1 ml) como base. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> con hexano y acetato de etilo (12 % - 100 %) para dar el compuesto deseado (56 mg).
- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,39 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,89 (td, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,88 (s a., 3H), 3,03 (m, 3H).

**Ejemplo 34: 4-{2-[(3-clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



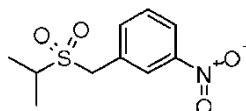


**Preparación de Intermedio 34.1: 1-Nitro-3-[(propan-2-ilsulfanil)metil]benceno**



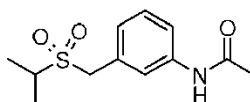
5 Una solución de metóxido sódico (15,5 ml, 25 %p en metanol) se diluyó con metanol (85 ml) y se trató con 2-propanotiol (6,3 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos, se enfrió a -15 °C, se trató con cloruro de 3-nitrobencilo (10 g) en 3 porciones, se mantuvo durante 2 horas a -15 °C, después la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

10 **Preparación de Intermedio 34.2: 1-Nitro-3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]benceno**



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

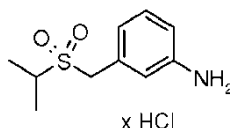
**Preparación de Intermedio 34.3: N-{3-[(Propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}acetamida**



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

25 <sup>1</sup>H-RMN (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (s a., 1H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,05 (spt, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

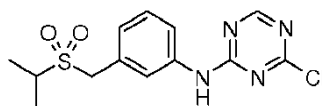
**Preparación de Intermedio 34.4: Cloruro de 3-[(Propan-2-ilsulfonil)metil]anilinio**



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

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,95 (s a., 2H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,22 (spt, 1H), 1,29 (d, 6H).

**Preparación de Intermedio 34.5: 4-Cloro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



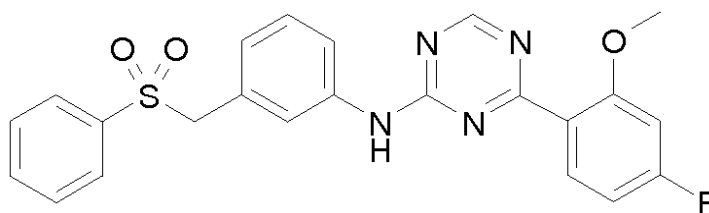
5 A una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (150 mg, ABCR GmbH & CO. KG) en THF / i-PrOH (1:1; 1,9 ml) se le añadió DIPEA (0,52 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió una suspensión de cloruro de 3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]anilino (250 mg) en THF / i-PrOH (1:1; 0,94 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 3 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ . Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (876 mg) que se usó sin purificación adicional.

#### **Preparación de producto final:**

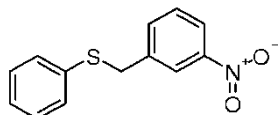
10 Una suspensión de 4-cloro-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (854 mg, 38 % en peso) y ácido [2-(3-clorofenoxi)fenil]borónico (263 mg) en 1,2-dimetoxietano (3,1 ml) se trató con una solución 2 M de carbonato potásico (1,0 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (82 mg) y después se calentó durante 150 minutos a  $80^{\circ}\text{C}$  y después durante 90 minutos a  $100^{\circ}\text{C}$ . Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se condensó al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> con DCM / acetona (5 % - 40 %) para dar un producto analíticamente puro (220 mg).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,86 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (s a., 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,21 (s a., 2H), 3,04 (dt, 1H), 1,36 (d, 6H)

#### **Ejemplo 35: 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

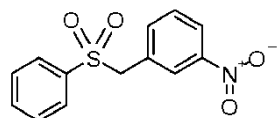


#### **Preparación de Intermedio 35.1: 1-Nitro-3-[(fenilsulfanil)metil]benceno**



20 Una solución de cloruro de 3-nitrobencilo (10,0 g) en etanol (120 ml) se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$ , se trató con tiofenolato sódico (9,1 g, 90 %) en 3 porciones, mientras se aumentaba la temperatura lentamente a temperatura ambiente la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con éter dietílico (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El compuesto del título (14,6 g) se obtuvo de este modo y se usó sin purificación adicional.

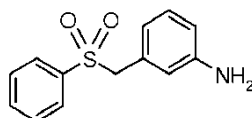
#### **Preparación de Intermedio 35.2: 1-Nitro-3-[(fenilsulfonyl)metil]benceno**



30 Una solución de 1-nitro-3-[(fenilsulfanil)metil]benceno (4,5 g) en DCM (180 ml) se trató a  $0^{\circ}\text{C}$  con porciones de ácido m-cloroperbencenoico (9,0 g, 77 %). La mezcla se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 90 minutos más y después 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de añadir sulfurotiatoato disódico y una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron para obtener el compuesto del título en bruto (5,2 g) que se usó sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,21 (m, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,53 (m, 4H), 4,40 (s, 2H).

#### **Preparación de Intermedio 35.3: 3-[(Fenilsulfonyl)metil]anilina**

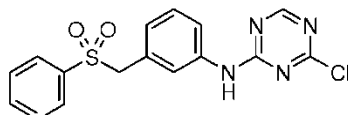


35

Una solución de 1-nitro-3-[(fenilsulfonyl)metil]benzeno (5,15 g) en etanol (55 ml) y agua (11,4 ml) se trató con cloruro de amonio (4,99 g) a 0 °C. Después se añadió cuidadosamente en porciones polvo de cinc (6,10 g) y se agitó durante 3 horas a TA. Después, la mezcla se filtró sobre Cellite, se lavó con etanol, se condensó a sequedad, se trató con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se condensó a sequedad. La

- 5 cristalización del producto en bruto (5,20 g) en éter dietílico produjo el compuesto del título puro (3,80 g).  
<sup>1</sup>H-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,67 (dd, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,64 (s a., 2H).

**Preparación de Intermedio 35.4: 4-Cloro-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



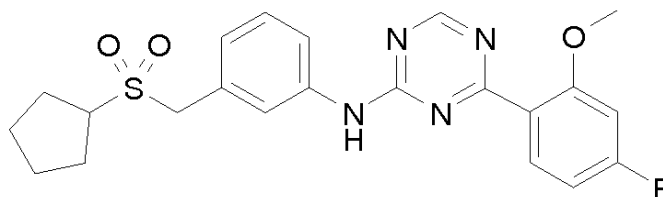
- 10 A una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (150 mg, ABCR GmbH & CO. KG) en THF / i-PrOH (1:1; 1,90 ml) se le añadió DIPEA (0,35 ml) a -40 °C. Después se añadió una suspensión de 3-[(fenilsulfonyl)metil] anilina (248 mg) en THF / i-PrOH (1:1; 0,94 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 2 horas a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (691 mg) que se usó sin purificación adicional.

15 **Preparación de producto final:**

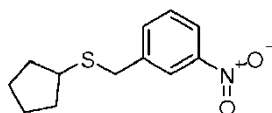
Una suspensión de 4-cloro-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (691 mg, 52 % en peso) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (170 mg; Aldrich Chemical Company Inc.) se trató como se ha descrito en el ejemplo 34. Se obtuvo un producto puro (135 mg).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,78 (s, 1H), 7,97 (s a., 1H), 7,77 (s a., 1H), 7,68 (d, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 6,79 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

**Ejemplo 36: N-{3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina**

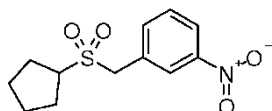


**Preparación de Intermedio 36.1: 1-[(Ciclopentilsulfanil)metil]-3-nitrobenzeno**



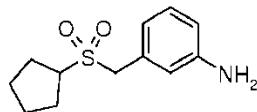
- 25 Una solución de metóxido sódico (15,5 ml, 25 %p en metanol) se diluyó con metanol (85 ml) y se trató con ciclopentanotiol (7,3 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos, se enfrió a -15 °C, se trató con cloruro de 3-nitrobenzilo (10,0 g) en 3 porciones, se mantuvo durante 2 horas a -15 °C, después la temperatura se aumentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se trató con éter dietílico (350 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El compuesto del título
- 30 (14,9 g) se obtuvo de este modo y se usó sin purificación adicional.

**Preparación de Intermedio 36.2: 1-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzeno**



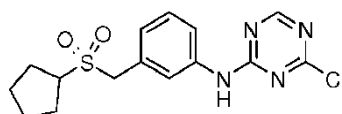
- 35 Una solución de 1-[(ciclopentilsulfanil)metil]-3-nitrobenzeno (4,5 g) en DCM (180 ml) se trató a 0 °C con porciones de ácido m-cloroperbenzoico (9,3 g, 77 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos más y después 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de añadió sulfurotioato disódico y una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo 12 % - 100 %) para dar el compuesto del título (4,9 g).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,27 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

**Preparación de Intermedio 36.3: 3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]anilina**

Una solución de 1-[(ciclopentilsulfonyl)metil]-3-nitrobenzoceno (4,9 g) en etanol (37 ml) y agua (11,1 ml) se trató con cloruro de amonio (4,9 g) a 0 °C. Después se añadió cuidadosamente con agitación polvo de cinc (5,9 g) en porciones y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se filtró sobre cellite, se lavó con etanol, se condensó a sequedad, se trató con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se condensó a sequedad. La cristalización del producto en bruto (4,5 g) en éter dietílico produjo el compuesto del título puro (3,6 g).

<sup>1</sup>H-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,15 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s a., 2H), 3,25 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

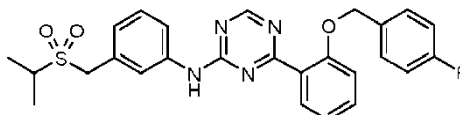
**Preparación de Intermedio 36.4: 4-Cloro-N-{3-[(ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

A una solución agitada de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (150 mg, ABCR GmbH & CO. KG) en THF / *i*-PrOH (1:1; 1,9 ml) se le añadió DIPEA (0,35 ml) a -40 °C. Después se añadió una suspensión de 3-[(ciclopentilsulfonyl)metil] anilina (240 mg) en THF / 2-PrOH (1:1, 0,94 ml) a esta temperatura. Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente durante 2 horas a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (726 mg) que se usó sin purificación adicional.

**Preparación de producto final:**

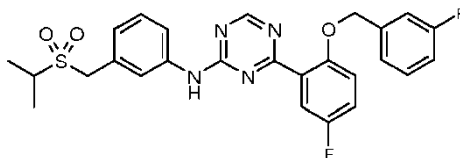
Una suspensión de 4-cloro-N-{3-[(ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (726 mg, 50 % en peso) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (170 mg; Aldrich Chemical Company Inc.) se trató como se ha descrito en el ejemplo 34. Se obtuvo un producto puro (170 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (s a., 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (s a., 1H), 7,41 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

**Ejemplo 37: 4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

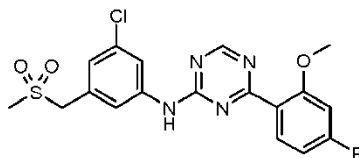
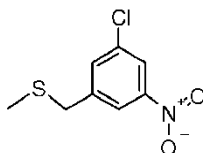
Una suspensión de 4-cloro-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (945 mg, 35 % en peso) y ácido (4-fluorobencil)oxi]fenil)borónico (246 mg) se trató como se ha descrito en el ejemplo 34. Se obtuvo un producto puro (137 mg).

<sup>1</sup>H-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,83 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (s a., 1H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,20 (s a., 2H), 3,03 (s a., 1H), 1,36 (d, 6H).

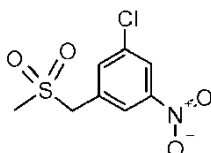
**Ejemplo 38: 4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

Una suspensión de 4-cloro-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (876 mg, 37 % en peso) y ácido {5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}borónico (264 mg) se trató como se ha descrito en el ejemplo 34. Se obtuvo un producto puro (299 mg).

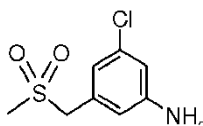
<sup>1</sup>H-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,85 (s, 1H), 7,77 (a, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,15 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,21 (s., 2H), 3,04 (a., 1H), 1,37 (a, 6H).

**Ejemplo 39: N-{5-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina****Preparación de Intermedio 39.1: 1-Cloro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenceno**

- 5 Una solución de 1-(bromometil)-3-cloro-5-nitrobenceno (10,0 g) en etanol (200 ml) se trató a -20 °C con porciones de metanotiolato sódico (3,32 g) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con salmuera (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se obtuvo el compuesto del título (8,6 g) que se usó sin purificación adicional.

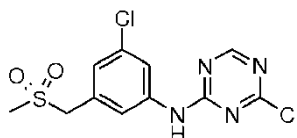
**Preparación de Intermedio 39.2: 1-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]-5-nitrobenceno**

- 10 Una solución de 1-cloro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenceno (4,26 g) en DCM (190 ml) se trató a 0 °C con porciones de ácido m-cloroperbenzoico (8,77 g, 77 %). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos más y después 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM antes de añadir sulfurotiato disódico y una solución de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (hexano / acetato de etilo del 12 % al 100 %) para dar el compuesto del título (4,80 g). Una muestra analítica se cristalizó en acetona / hexano.
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,28 (t, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,79 (t, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,93 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 39.3: 3-Cloro-5-[(metilsulfonyl)metil]anilina**

- 20 Una solución de 1-cloro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenceno (4,6 g) en metanol (40 ml) se trató de un modo similar a como se ha descrito en el ejemplo 35.3. La cristalización del producto en bruto (4,6 g) en éter dietílico produjo el compuesto del título puro (3,8 g)

<sup>1</sup>H-RMN (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6,72 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (a., 2H), 2,79 (s, 3H).

**Preparación de Intermedio 39.4: 4-Cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

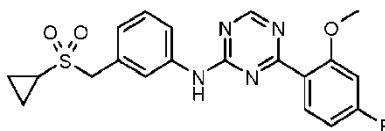
- 25 Una solución de 2,4-diclor-triazina (250 mg) en THF abs.(2,2 ml) y 2-propanol (2,2 ml) se trató a -40 °C con N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml) y 1-cloro-3-[(metilsulfonil)metil]-5-nitrobenceno (348 mg) Con agitación, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó durante 2 horas lentamente a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (527 mg) que se usó sin purificación adicional.

- 30 **Preparación de producto final:** Una suspensión de 4-cloro-N-{3-cloro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (898 mg, 59 % en peso) y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico (269 mg; Aldrich Chemical Company Inc.) se trató de un modo similar a como se ha descrito en el ejemplo 34. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> con hexano / acetato de etilo (12 % - 100 %) proporcionó el producto analíticamente

puro (330 mg).

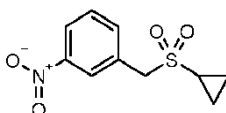
<sup>1</sup>H-RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,84 (s, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (a, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,79 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

**Ejemplo 40: N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina**



5

**Preparación de Intermedio 40.1: 1-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]-3-nitrobenceno**



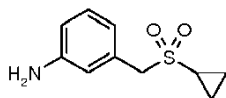
10

Se añadió ciclopropanosulfonato sódico (1,04 g; 8,1 mmol) a una solución agitada de 1-(bromometil)-3-nitrobenceno (1,17 g; 5,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de un periodo de refrigeración, el lote se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x). Las fases 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.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,28 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,29 (m, 1H), 1,21 (m, 2H), 1,03 (m, 2H).

15

**Preparación de Intermedio 40.2: 3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]anilina**

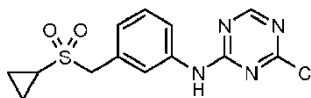


El Intermedio 40.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación de Intermedio 1.3 usando 1-[(ciclopropilsulfonyl)metil]-3-nitrobenceno.

20

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) 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 de Intermedio 40.3: 4-Cloro-N-{3-[(ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



El Intermedio 40.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación de Intermedio 1.4 usando 3-[(ciclopropilsulfonyl)metil]anilina.

<i>Sistema:</i>	Waters Acquity UPLC-EM: Gestor de disolventes binario, Gestor/Organizador de muestras, Gestor de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
<i>Columna:</i>	Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm
<i>Disolvente:</i>	A1 = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 %
	B1 = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1,6 min de B al 1-99 %, 1,6-2,0 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	0,8 ml/min
<i>Temperatura:</i>	60 °C
<i>Inyección:</i>	2,0 µl
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm → Tabla de picos
	ELSD

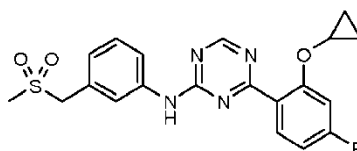
25

(continuación)

<i>Procedimiento:</i>	EM IEN+, Interruptor de IEN-
<i>Retención:</i>	0,89 min
<i>EM(EN+):</i>	m/z = 326 [M+H]

**Preparación de producto final:**

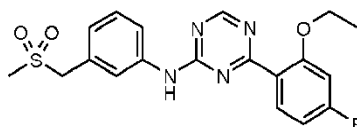
- 5 El Ejemplo 40 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 34 usando 4-cloro-N-{3-[(ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina y ácido (4-fluoro-2-metoxifenil)borónico.  
<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K) δ = 8,81 (s, 1H), 7,96 (a, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).

**Ejemplo 41: 4-[2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

- 10 Una mezcla de 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (134 mg), (Intermedio **1.4**), 2-[2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (150 mg; 0,539 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (55 mg; 0,06 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) y una solución 2 M de carbonato potásico (0,45 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 1 hora a 100 °C. Después de refrigeración, el lote se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y THF (35 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (38 mg; 0,12 mmol).
- 15

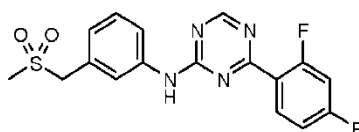
<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + HCOOH al 0,1 % B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %,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

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ = 8,80 (s, 1H), 8,04-7,87 (m, 1H), 7,87-7,64 (m, 2H), 7,58 (s a., 1H), 7,42 (t, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,86-6,72 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,87 (s a., 1H), 2,79 (s, 3H), 0,94-0,75 (m, 4H).

**Ejemplo 42: 4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

20

**Preparación de Intermedio 42.1: 4-(2,4-Difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



- 5 Una mezcla de 4-cloro-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en bruto (Intermedio 1.4) (10,0 g, 61,7 % en peso; 20,65 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (4,03 g; 24,78 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,53 g; 3,1 mmol) en 1,2-dimetoxietano (62 ml) y una solución 2 M de carbonato potásico (20,6 ml) se desgasificó usando argón. La mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 90 min a 100 °C. Después de refrigeración, la mezcla se vertió en agua (800 ml). El sólido que se formó se retiró por filtración, se trituró con DCM (100 ml), se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se secó para producir el intermedio 42.1 en forma de un sólido de color gris (6,87 g; 18 mmol).  
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,84 (s a., 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,94 (s, 3H).

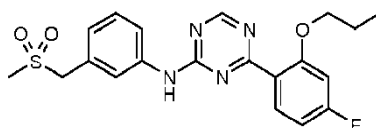
#### 10 Preparación de producto final:

- 10 Un lote de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), etanol (46 µl; 0,789 mmol) e hidruro sódico (15,8 mg 60 por ciento en aceite mineral) se pusieron en un tubo para microondas junto con THF (3,75 ml). La mezcla se irradió en durante 8 horas a 150 °C en un Biotage Initiator 60. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 ml), se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (15,3 mg; 40 µmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurificationsystem: Bomba 2545, Gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 µm, 100 x 30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + 0,1 % Vol. HCOOH (99 %)
	B = Acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min de B al 1 %, 1-8 min de B al 1-99 %, 8-10 min de B al 99 %
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de exploración 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de exploración 160-1000 m/z

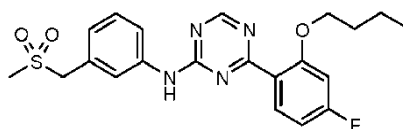
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,11-7,85 (m, 1H), 7,77 (s a., 1H), 7,71 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (c, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

#### Ejemplo 43: 4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



- 20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio 42.1 y propan-1-ol (60 µl; 0,789 mmol), el ejemplo 43 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo 42.
- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02-7,82 (m, 1H), 7,82-7,66 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,02 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,66 (sxt, 2H), 0,89 (t, 3H).

#### Ejemplo 44: 4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

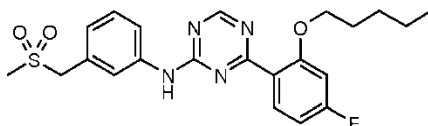




Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y butan-1-ol (74  $\mu$ l; 0,773 mmol), el ejemplo **44** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03-7,81 (m, 1H), 7,73 (s a., 2H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

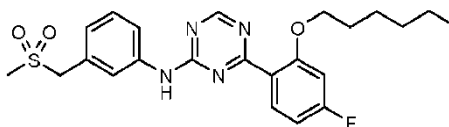
**Ejemplo 45: 4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



10 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y pentan-1-ol (87  $\mu$ l; 0,773 mmol), el ejemplo **45** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01-7,81 (m, 1H), 7,73 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).

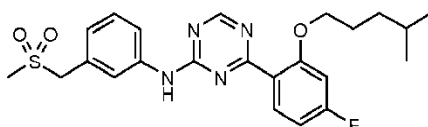
15 **Ejemplo 46: 4-[4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y hexan-1-ol (100  $\mu$ l; 0,781 mmol), el ejemplo **46** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05-7,80 (m, 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 4H), 0,83-0,72 (m, 3H).

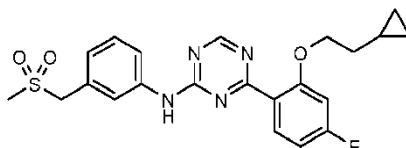
**Ejemplo 47: 4-[4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



25 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y 4-metilpentan-1-ol (100  $\mu$ l; 0,789 mmol), el ejemplo **47** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

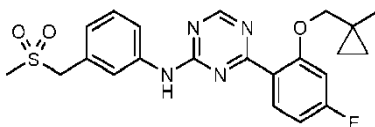
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,35 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,91 (s a., 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,52-1,39 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H), 0,77 (d, 6H).

**Ejemplo 48: 4-[2-(2-Ciclopropiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



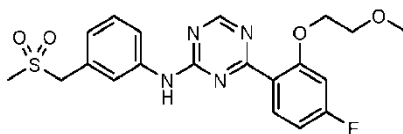
35 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y 2-ciclopropiletanol (46,2 mg; 0,773 mmol), el ejemplo **48** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,86 (s a., 1H), 7,72 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,55 (c, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,31 (m, 2H), 0,02 (m, 2H).

**Ejemplo 49: 4-{4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

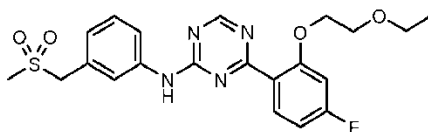
5 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1**, y 1-metilciclopropanmetanol (76,3 mg; 0,841 mmol), el ejemplo **49** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,78-7,67 (m, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,06 (s a., 3H), 0,50-0,42 (m, 2H), 0,31-0,22 (m, 2H).

**10 Ejemplo 50: 4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

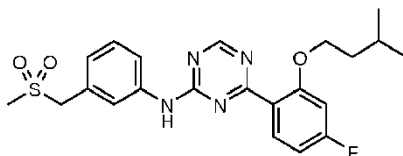
Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y 2-metoxietanol (42 µl; 0,515 mmol), el ejemplo **50** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01-7,82 (m, 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,37 (t, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,90 (td, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,61 (s a., 2H), 3,20 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 51: 4-[2-(2-Etoxi)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

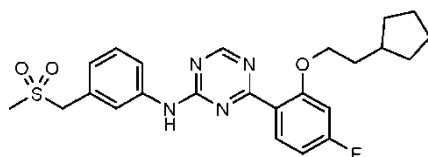
20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y 2-etoxietanol (76 µl; 0,781 mmol), el ejemplo **51** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,01-7,81 (m, 1H), 7,75 (s a., 2H), 7,37 (t, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,90 (td, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,64 (m., 2H), 3,39 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 0,99 (t, 3H).

**Ejemplo 52: 4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

25 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,19 mmol), el intermedio **42.1** y 3-metilbutan-1-ol (88 µl; 0,773 mmol), el ejemplo **52** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,00-7,81 (m, 1H), 7,72 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,69 (dt, 1H), 1,55 (c, 2H), 0,82 (d, 6H).

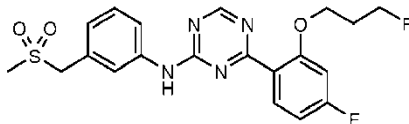
**Ejemplo 53: 4-[2-(2-Ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y 2-ciclopentiletanol (101 µl; 0,789 mmol), el ejemplo **53** se preparó análogamente al procedimiento

para la preparación del ejemplo 42.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,34 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05-7,79 (m, 1H), 7,72 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,66 (c, 4H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 2H), 1,12-0,95 (m, 2H).

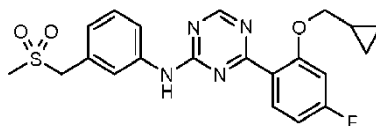
5 **Ejemplo 54: 4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio 42.1 y 3-fluoropropan-1-ol (59 mg; 0,736 mmol), el ejemplo 54 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo 42.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,35 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,74 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,91 (td, 1H), 4,60 (s a., 1H), 4,53-4,42 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 2H).

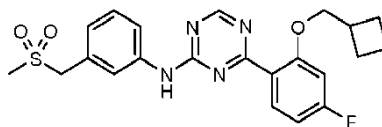
**Ejemplo 55: 4-[2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



15 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,193 mmol), el intermedio 42.1 y ciclopropilmetanol (58 mg; 0,773 mmol), el ejemplo 55 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo 42.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,05-7,81 (m, 1H), 7,72 (s a., 2H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (d, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,15 (s a., 1H), 0,46 (d, 2H), 0,28 (d, 2H).

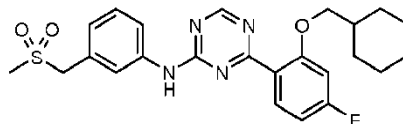
20 **Ejemplo 56: 4-[2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio 42.1 y ciclobutanometanol (44,8 mg; 0,515 mmol), el ejemplo 56 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo 42.

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,33 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,74 (s a., 3H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,88 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,64 (dd, 1H), 1,91 (s a., 2H), 1,85-1,67 (m, 4H).

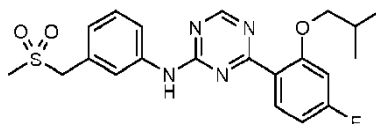
**Ejemplo 57: 4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



30 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio 42.1 y ciclohexilmetanol (59,4 mg; 0,515 mmol), el ejemplo 57 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo 42.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,89-7,79 (m, 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,76-1,49 (m, 6H), 1,21-0,85 (m, 5H).

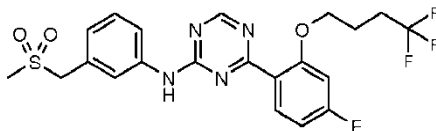
35 **Ejemplo 58: 4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y 2-metilpropan-1-ol (74  $\mu$ l; 0,789 mmol), el ejemplo **58** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,33 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,90-7,78 (m, 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,82 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,94 (dt, 1H), 0,89 (d, 6H).

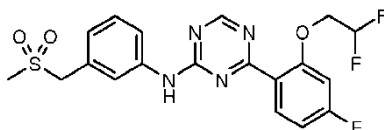
**Ejemplo 59: 4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (94,3 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **59** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,82 (s a., 2H), 7,76 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 6,92 (td, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,14 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,40 (s a., 2H), 1,93-1,83 (m, 2H).

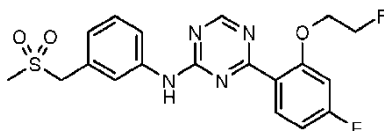
**Ejemplo 60: 4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y 2,2-difluoroetanol (48  $\mu$ l; 0,736 mmol), el ejemplo **60** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s a., 2H), 7,74 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (td, 1H), 6,50-6,04 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

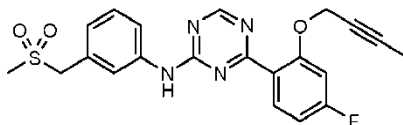
**Ejemplo 61: 4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y 2-fluoroetanol (113,8  $\mu$ l; 1,84 mmol), el ejemplo **61** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,98-7,83 (m, 1H), 7,79 (s a., 1H), 7,73 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,94 (td, 1H), 4,73 (s a., 1H), 4,62 (s a., 1H), 4,46 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 2,92 (s, 3H).

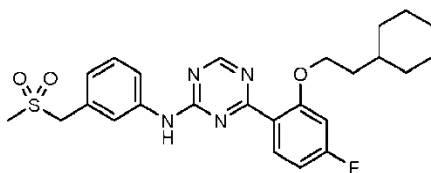
**Ejemplo 62: 4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (150 mg; 0,395 mmol), el intermedio **42.1** y 2-butin-1-ol (112 mg; 1,578 mmol), el ejemplo **62** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,39 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,10-7,65 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,94 (td, 1H), 4,90 (s a., 2H), 4,47 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).

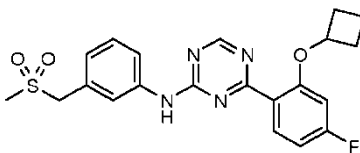
**Ejemplo 63: 4-[2-(2-Ciclohexiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y 2-ciclohexiletanol (111  $\mu$ l; 0,789 mmol), el ejemplo **63** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **43**.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,03-7,80 (m, 1H), 7,74 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,87 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,72-1,49 (m, 8H), 1,42-1,29 (m, 1H), 1,15-1,00 (m, 3H), 0,91-0,77 (m, 2H).

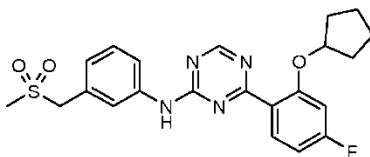
**Ejemplo 64: 4-[2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



10 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y ciclobutanol (53,6 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **64** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32-7,88 (m, 1H), 7,79 (s a., 1H), 7,66 (s a., 1H), 7,37 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,93-6,78 (m, 2H), 4,81 (quin, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 2H), 1,76 (c, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H).

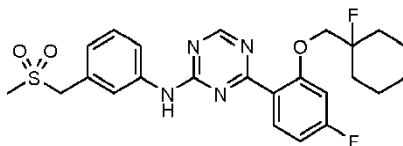
**Ejemplo 65: 4-[2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y ciclopentanol (67,3 mg; 0,781 mmol), el ejemplo 65 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,00-7,78 (m, 1H), 7,71 (s a., 2H), 7,36 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,86 (td, 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,76-1,42 (m, 6H).

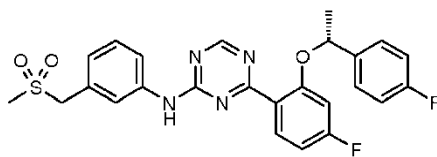
25 **Ejemplo 66: 4-[4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)metoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (80 mg; 0,21 mmol), el intermedio **42.1** y (1-fluorociclohexil)metanol (117 mg; 0,841 mmol), el ejemplo 66 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,33 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,84-7,70 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,91 (td, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (d, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,64-1,33 (m, 7H), 1,27-1,08 (m, 1H).

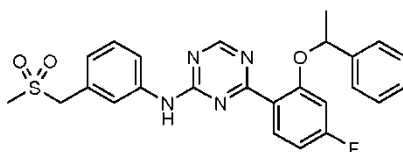
**Ejemplo 67: 4-[4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol (R)-4-fluoro- $\alpha$ -metilbencílico (74,4 mg; 0,515 mmol), el ejemplo 67 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,00-7,81 (m, 1H), 7,81-7,62 (m, 2H), 7,56-7,41 (m, 2H), 7,41-7,26 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,85 (td, 1H), 5,66 (c, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,48 (d, 3H).

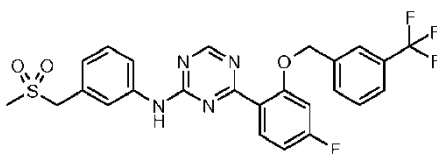
**Ejemplo 68: rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



- 10 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio **42.1** y DL-1-feniletanol (63 mg; 0,515 mmol), el ejemplo **68** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,37 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,08-7,81 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,83 (td, 1H), 5,63 (c, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,49 (d, 3H).

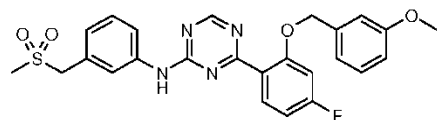
**Ejemplo 69: 4-(4-Fluoro-2-{3-(trifluorometil)encil}oxi)fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



- 20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3-(trifluorometil)encilico (132 mg; 0,736 mmol), el ejemplo 69 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

- 25  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,39 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,97-7,84 (m, 2H), 7,84-7,69 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (td, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

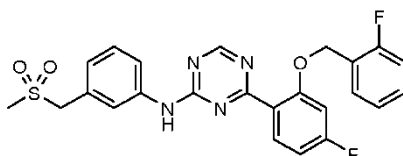
**Ejemplo 70: 4-{4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3-metoxibencilico (111 mg; 0,789 mmol), el ejemplo **70** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,95-7,77 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (td, 1H), 6,82 (dd, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,43 (s a., 2H), 3,68 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

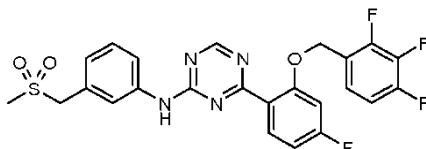
**Ejemplo 71: 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2-fluorobencílico (94,8 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **710** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,76-7,67 (m, 1H), 7,66-7,51 (m, 1H), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,26-7,03 (m, 4H), 6,95 (td, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

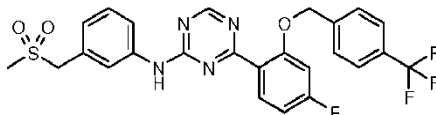
**Ejemplo 72: 4-{4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2,3,4-trifluorobencílico (119 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **72** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93-7,81 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,51-7,38 (m, 1H), 7,36-7,16 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

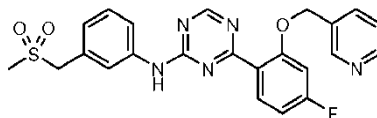
**Ejemplo 73: 4-(4-Fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 4-(trifluorometil)bencílico (132 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **73** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,38 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,97-7,83 (m, 1H), 7,83-7,63 (m, 6H), 7,37-7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,43 (s a., 2H), 2,90 (s, 3H).

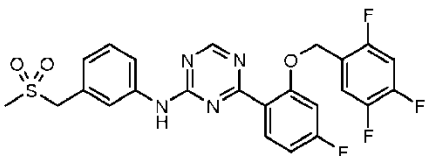
**Ejemplo 74: 4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio **42.1** y 3-(hidroximetil)-piridina (57 mg; 0,515 mmol), el ejemplo **74** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,37 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,94-7,76 (m, 3H), 7,76-7,66 (m, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

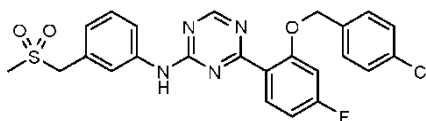
**Ejemplo 75: 4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2,4,5-trifluorobencílico (123 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **75** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,96-7,83 (m, 1H), 7,83-7,64 (m, 3H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

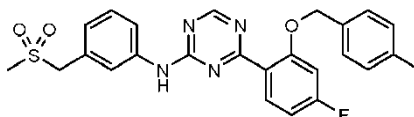
**Ejemplo 76: 4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 4-clorobencílico (75 mg; 0,515 mmol), el ejemplo **76** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,43-7,24 (m, 3H), 7,17-7,06 (m, 2H), 6,93 (td, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

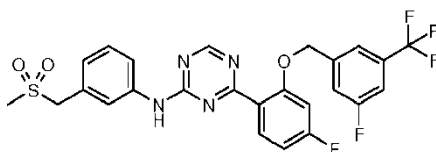
**Ejemplo 77: 4-{4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



10 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,180 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 4-metilbencílico (90 mg; 0,721 0 mmol), el ejemplo **77** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,93-7,66 (m, 3H), 7,31 (d, 3H), 7,17-7,05 (m, 4H), 6,91 (td, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s a., 3H), 2,26 (s, 3H).

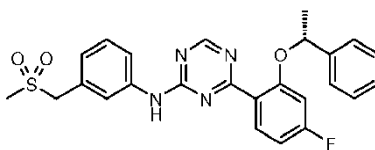
15 **Ejemplo 78: 4-(4-Fluoro-2-{3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil}oxi)fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencílico (158 mg; 0,789 mmol), el ejemplo **78** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,40 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,03-7,85 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39-7,21 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,14-7,03 (m, 1H), 6,98 (td, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s a., 3H).

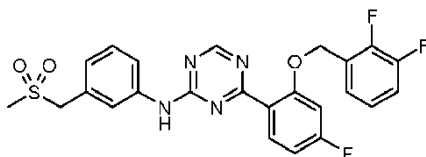
**Ejemplo 79: 4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-feniletoksi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



25 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (110 mg; 0,289 mmol), el intermedio **42.1** y (R)-(+)-1-feniletanol (143 mg; 1,157 mmol), el ejemplo **79** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,37 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,05-7,82 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38-7,27 (m, 3H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,83 (td, 1H), 5,63 (c, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,53-1,46 (m, 3H).

**Ejemplo 80: 4-{2-[(2,3-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

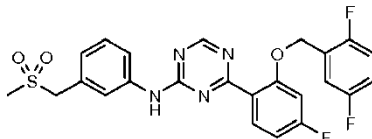


35 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2,3-difluorobencílico (113 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **80** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,48-7,23 (m, 4H), 7,20-7,04 (m, 2H), 6,97 (td, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,91 (s, 3H).

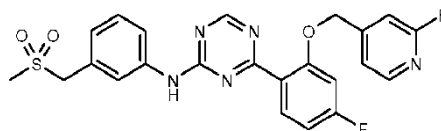
**Ejemplo 81: 4-{2-[(2,5-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



5 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2,5-difluorobencilico (107 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **81** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,55-7,40 (m, 1H), 7,37-7,22 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (td, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s a., 3H).

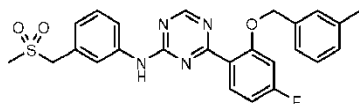
10 **Ejemplo 82: 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



15 A una mezcla de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y 2-fluoro-4-piridinametanol (102 mg; 0,781 mmol) en THF (3,5 ml) se le añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida sódica en THF (0,391 ml). El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 6 horas a 70 °C. Después de refrigeración, el lote se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato sódico) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado (38 mg; 0,08 mmol).

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,40 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23-8,13 (m, 1H), 7,93 (s a., 1H), 7,85-7,74 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,91 (s a., 3H).

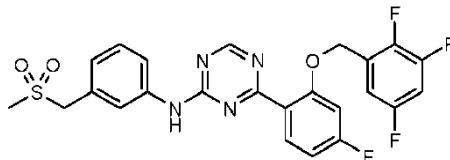
**Ejemplo 83: 4-{4-Fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



25 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3-metilbencilico (99 mg; 0,789 mmol), el ejemplo **83** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,94-7,78 (m, 2H), 7,75 (s a., 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,25-7,03 (m, 5H), 6,92 (td, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,43 (s a., 2H), 2,90 (s a., 3H), 2,23 (s, 3H).

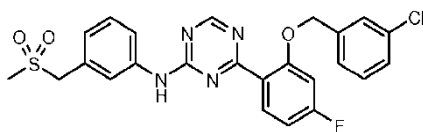
**Ejemplo 84: 4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



30 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 2,3,5-trifluorobencilico (119 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **84** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97-7,83 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,40-7,24 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,99 (td, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

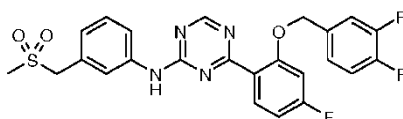
**Ejemplo 85: 4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3-clorobencílico (115 mg; 0,789 mmol), el ejemplo 85 se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,39 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,95-7,79 (m, 2H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,59 (s a., 1H), 7,46-7,25 (m, 4H), 7,15 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

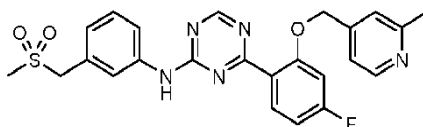
**Ejemplo 86: 4-{2-[(3,4-Difluorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



10 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y alcohol 3,4-difluorobencílico (108 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **86** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,38 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,98-7,83 (m, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,62-7,45 (m, 1H), 7,45-7,22 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

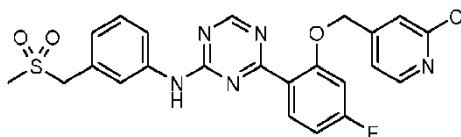
15 **Ejemplo 87: 4-{4-Fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



20 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y (2-metil-piridin-4-il)-metanol (91 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **87** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95-7,86 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (td, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

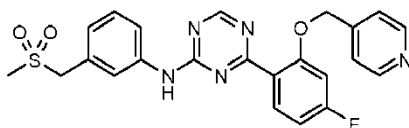
**Ejemplo 88: 4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**



25 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (70 mg; 0,184 mmol), el intermedio **42.1** y (2-cloro-piridin-4-il)-metanol (111 mg; 0,736 mmol), el ejemplo **88** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39-8,28 (m, 1H), 8,01-7,86 (m, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,70-7,60 (m, 1H), 7,51-7,39 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (td, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 89: 4-[4-Fuoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina**

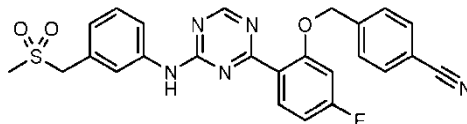


35 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (50 mg; 0,129 mmol), el intermedio **42.1** y 3-(hidroximetil)-piridina (57 mg; 0,515 mmol), el ejemplo **89** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO, 300 K)  $\delta$  = 10,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,56-8,42 (m, 2H), 7,98-7,85 (m, 1H), 7,81 (d,

1H), 7,79-7,70 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 1H), 7,20-7,04 (m, 2H), 6,96 (td, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

**Ejemplo 90: 4-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(metilsulfonil)metil]fenil}amino)-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)benzonitrilo**



- 5 Partiendo de 4-(2,4-difluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina (75 mg; 0,197 mmol), el intermedio **42.1** y 4-hidroximetil-benzonitrilo (107 mg; 0,789 mmol), el ejemplo **90** se preparó análogamente al procedimiento para la preparación del ejemplo **42**.

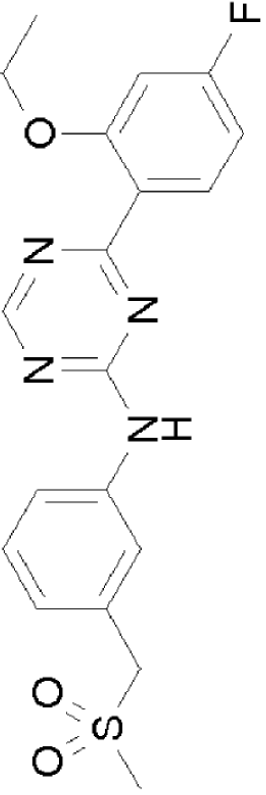
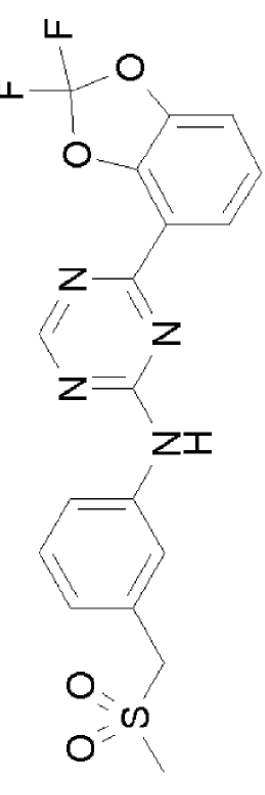
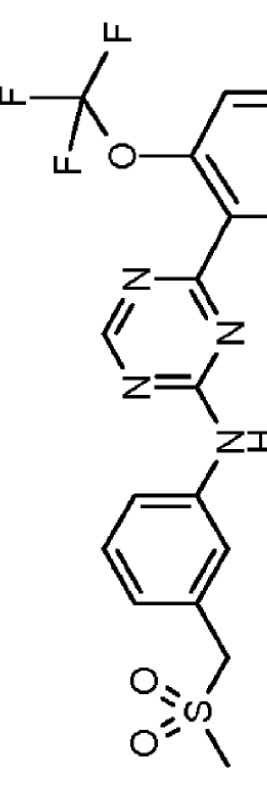
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300 K) δ = 10,38 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,96-7,72 (m, 6H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,37-7,24 (m, 1H), 7,20-7,03 (m, 2H), 6,95 (td, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,44 (s a., 2H), 2,91 (s, 3H).

- 10 La siguiente Tabla 1 proporciona una visión de conjunto de los compuestos de la invención:

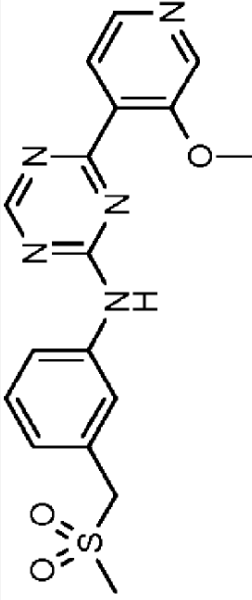
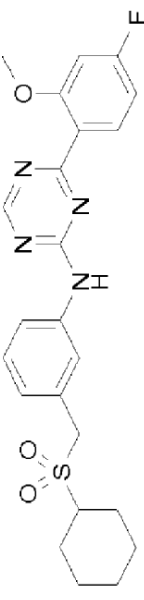
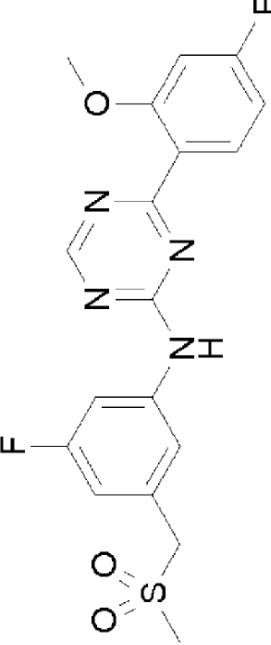
Tabla 1

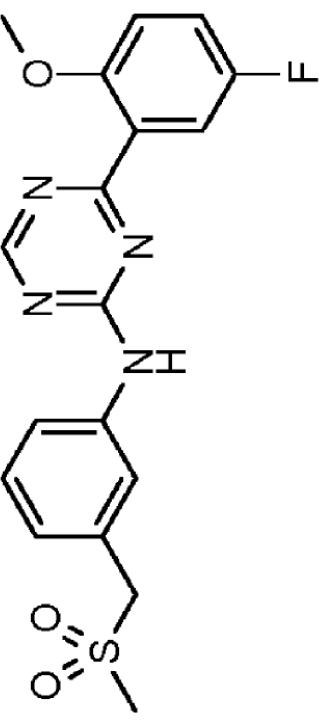
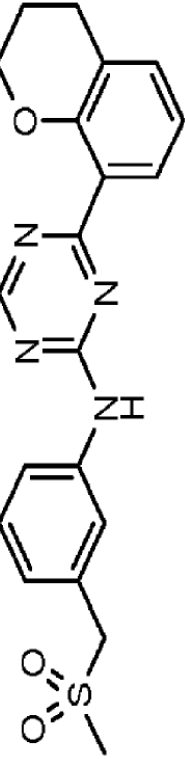
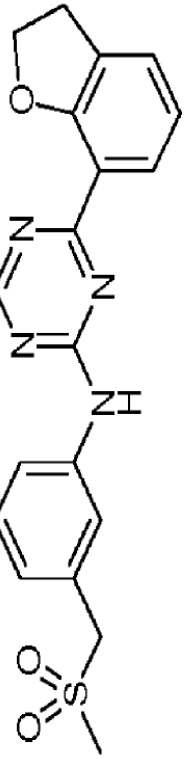
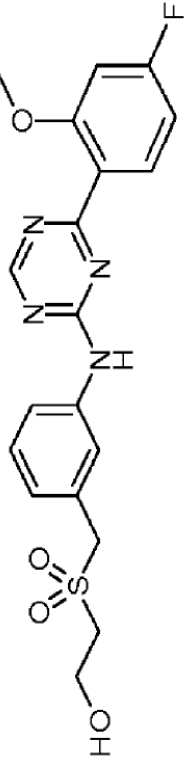
N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
1		4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(metilsulfoni)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
2		4-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(metilsulfoni)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
3		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(metilsulfoni)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
4		4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-(3-[(metilsulfoni)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
5		4-[4-Fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
6		4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
7		N-{3-[(Metilsulfonil)metil]fenil}-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
8		4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
9		N-{3-[(Ciclohexilsulfoni)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
10		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
11		4-(3-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
12		4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-(3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
13		4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-(3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
14		2-[(3-[(4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il)amino]bencil)fenil]sulfonil]etanol

(Continuación)

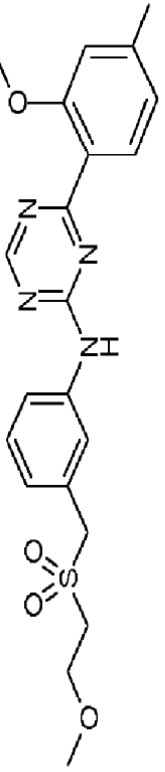
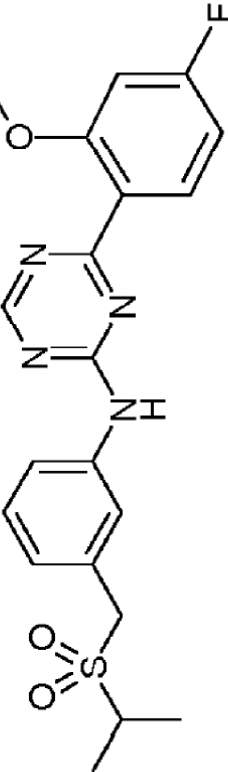
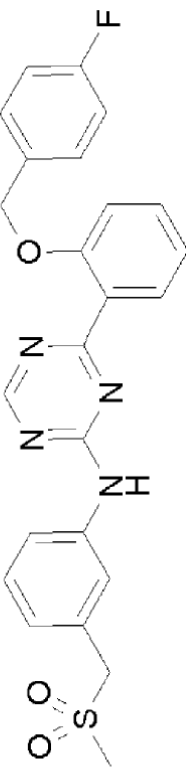
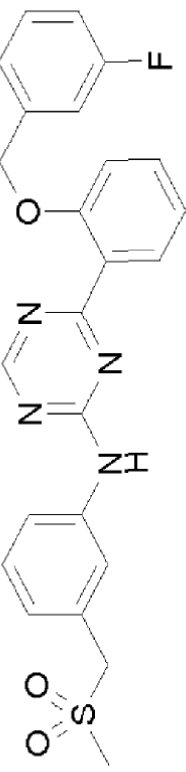
(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
15		4-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metilfenil]-1,3,5-triazin-2-amina
16		N-{3-[(Metilsulfonil)metilfenil]-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina
17		N-{3-[(terc-Butilsulfonil)metilfenil]-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
18		4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metilfenil]-1,3,5-triazin-2-amina



(Continuación)		Estructura	Nomenclatura
N.º de Compuesto	19		N-(3-[(Metilsulfonil)metil]fenil)-4-((2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-yl)-1,3,5-triazin-2-amina
20		4-(2-Metoxipiridin-3-yl)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina	
21		4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina	
22		4-[(2-[( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )metiloxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina	

(Continuación)

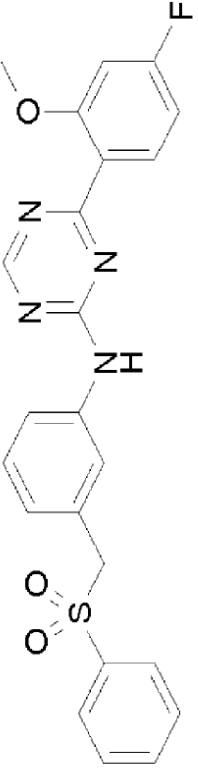
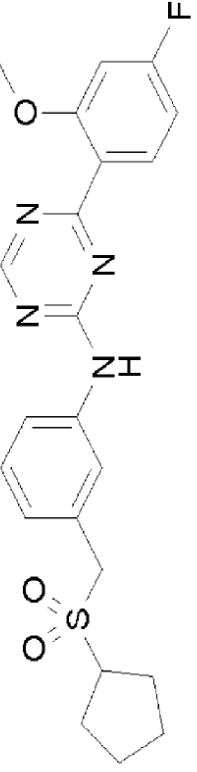
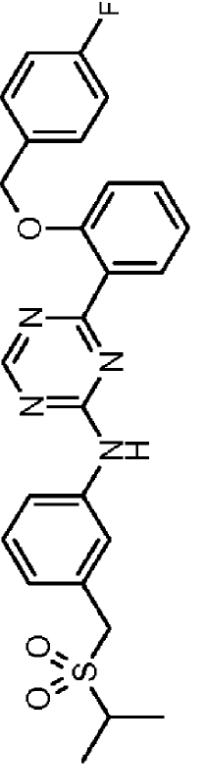
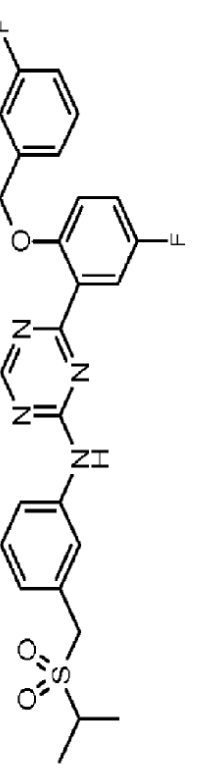
N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
23		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[[2-(metoxietil)sulfonil]metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
24		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[[propan-2-ilsulfonil]metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
25		4-{2-[(4-Fluorobencil)oxil]fenil}-N-(3-[[metilsulfonil]metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
26		4-{2-[(3-Fluorobencil)oxil]fenil}-N-(3-[[metilsulfonil]metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
27		4-{2-[(2-Clorobencil)oxifenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
28		4-{2-[(3-Clorobencil)oxifenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
29		4-{4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil}-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
30		4-{5-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxifenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)		Estructura	Nomenclatura
N.º de Compuesto	31		4-(5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
32		4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	
33		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	
34		4-(2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	

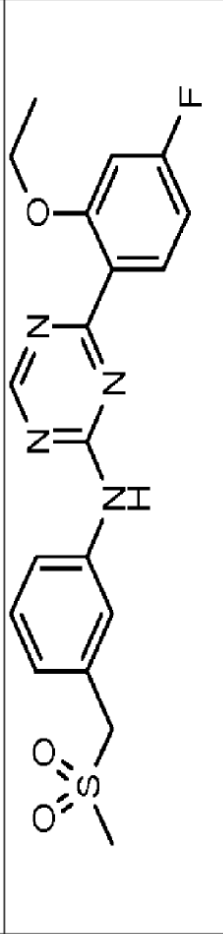
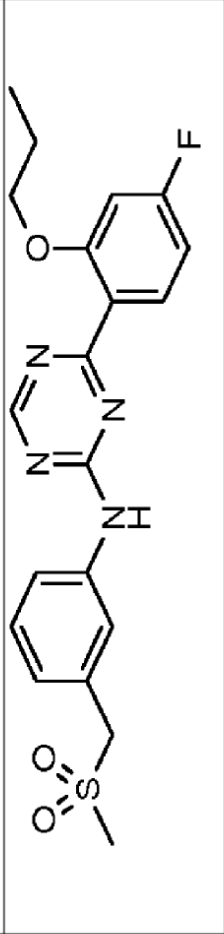
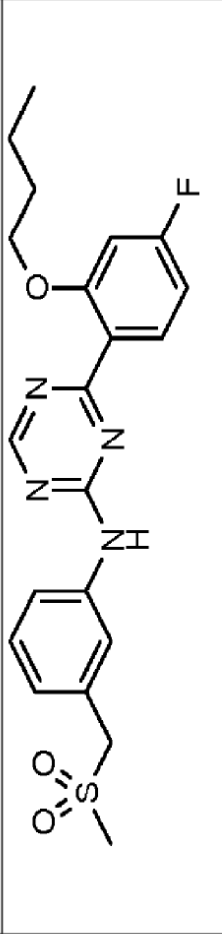
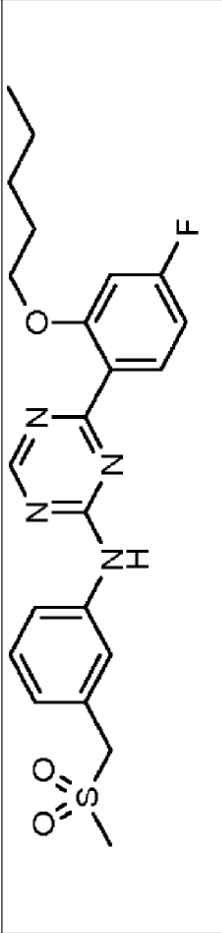
(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
35		4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
36		N-(3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]fenil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
37		4-(2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil)-N-(3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
38		4-(5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil)-N-(3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
39		N-(5-Cloro-3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
40		N-(3-[(Ciclopropilsulfonil)metil]fenil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina
41		4-[2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil]-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

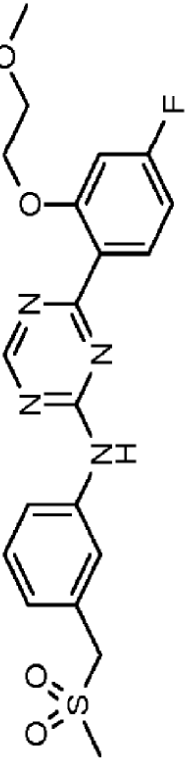
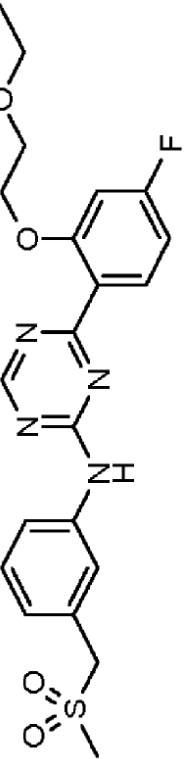
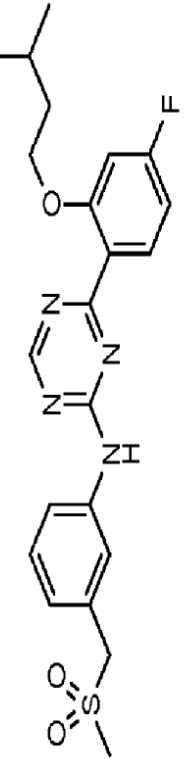
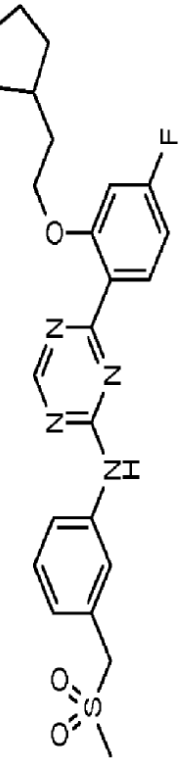
N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
42		4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
43		4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
44		4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
45		4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

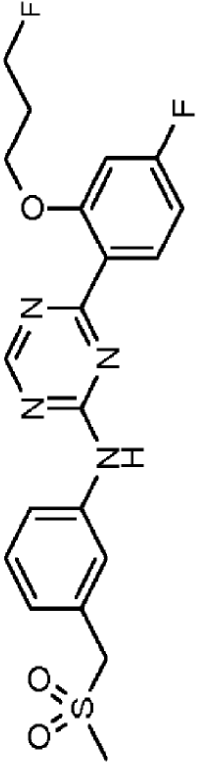
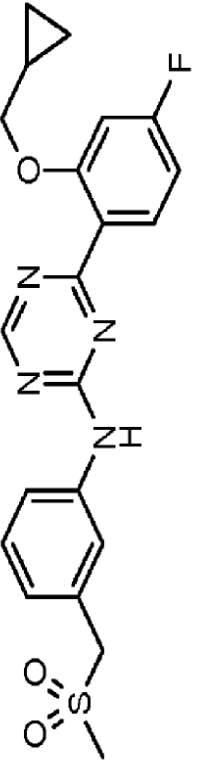
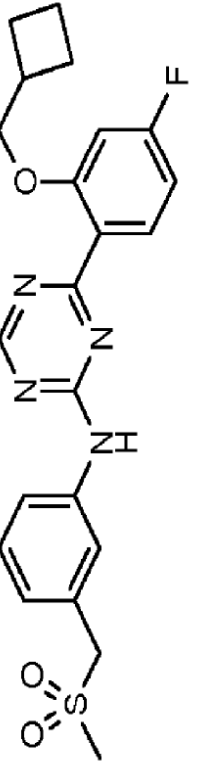
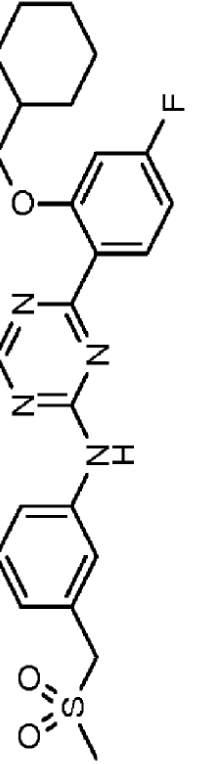
N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
46		4-[(4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
47		4-[(4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxil]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
48		4-[(2-(2-Ciclopropiletotoxi)-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina
49		4-[(4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxil]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina



(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
50		4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
51		4-[2-(2-Etoxi)etoxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
52		4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
53		4-[2-(2-Ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

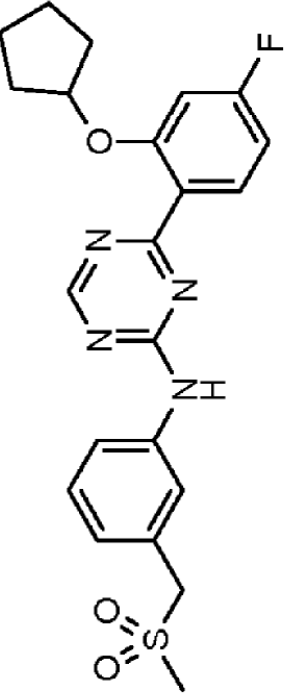
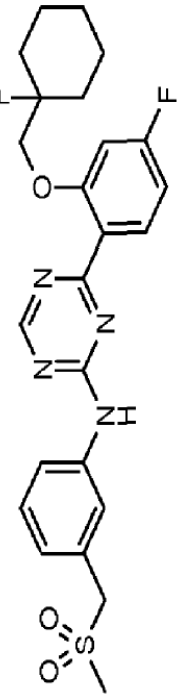
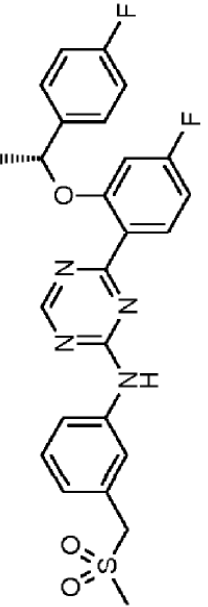
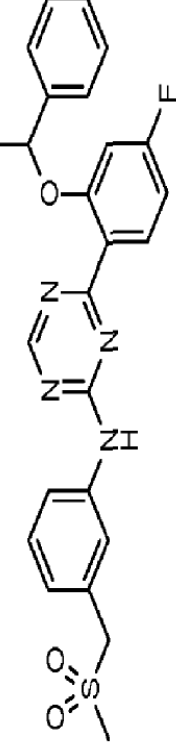
(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
54		4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
55		4-[2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
56		4-[2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
57		4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
58		4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
59		4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
60		4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
61		4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)		Estructura	Nomenclatura
N.º de Compuesto	62		4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-[3-[(metilsulfonil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina
63		4-[2-(2-Ciclohexiletoxi)-4-fluorofenil]-N-[3-[(metilsulfonil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	
64		4-[2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil]-N-[3-[(metilsulfonil)metil]fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
65		4-[2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
66		4-[4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)metoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
67		4-[4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
68		rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
69		4-(4-Fluoro-2-[[3-(trifluorometil)benzil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
70		4-(4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
71		4-(4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
72		4-(4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

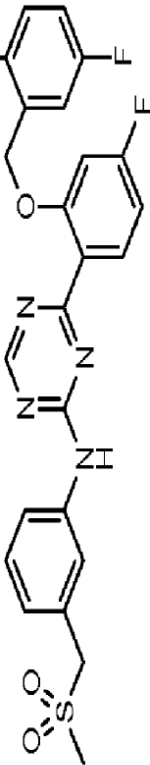
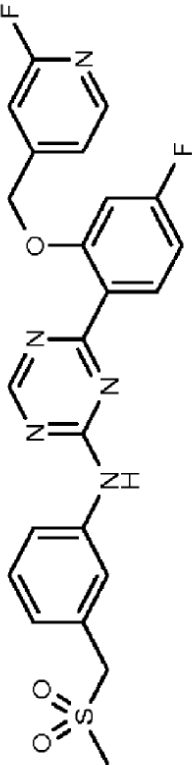
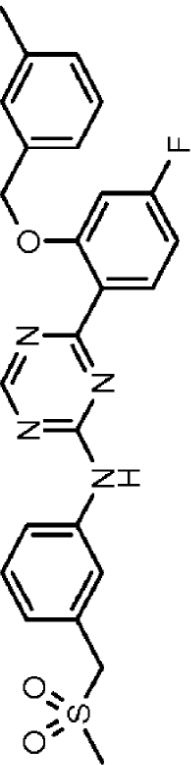
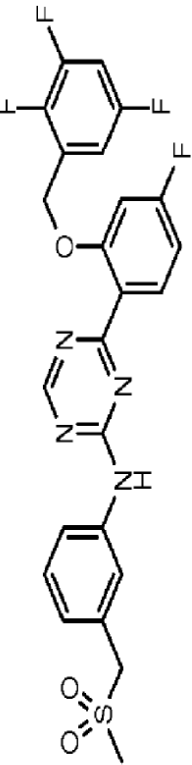
N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
73		4-(4-Fluoro-2-{{[4-(trifluorometil)benzil]oxi}}fenil)-N-{{3-{{[metilsulfonil]-metil}}fenil}}-1,3,5-triazin-2-amina
74		4-[4-Fluoro-2-{{(2,4,5-trifluorobencil)oxi}}fenil]-N-{{3-{{[metilsulfonil]-metil}}fenil}}-1,3,5-triazin-2-amina
75		4-[4-Fluoro-2-{{(2,4,5-trifluorobencil)oxi}}fenil]-N-{{3-{{[metilsulfonil]-metil}}fenil}}-1,3,5-triazin-2-amina
76		4-{{2-{{[4-Clorobencil]oxi}}-4-fluorofenil}}-N-{{3-{{[metilsulfonil]-metil}}fenil}}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
77		4-(4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxifenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
78		4-(4-Fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
79		4-(4-Fluoro-2-[(1R)-1-fenilet]oxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
80		4-(2-[(2,3-Difluorobencil)-oxil]-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina



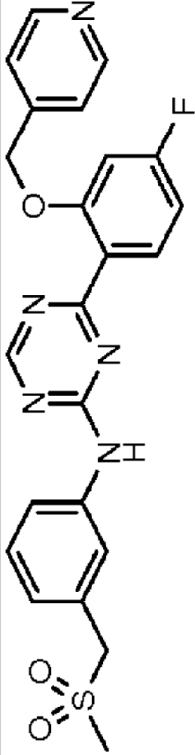
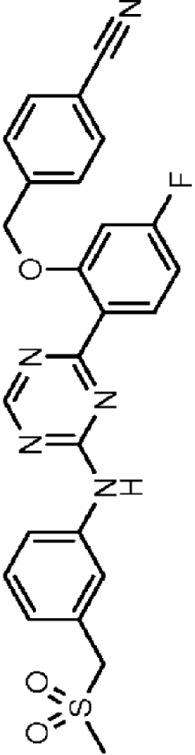
(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
81		4-{2-[(2,5-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
82		4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
83		4-{4-Fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
84		4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
85		4-{2-[(3-Chlorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
86		4-{2-[(3,4-Difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
87		4-{4-Fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
88		4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

(Continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	Nomenclatura
89		4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{{3-(metilsulfoni)metil}fenil}-1,3,5-triazin-2-amina
90		4-((5-Fluoro-2-[4-{{3-[(metilsulfoni)metil}fenil]amino)-1,3,5-triazin-2-il}fenoxi)metil)-benzotrilo

**Resultados:**

**Tabla 2:** Inhibición de CDK9 y CDK2 de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los valores de la  $CI_{50}$  (concentración inhibitora al 50 % de su máximo efecto) se indican en nM o  $\mu$ M, "n.e." significa que los compuestos no se han ensayado en este ensayo.

①	Nomenclatura	②	③
1	4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	640 nM
2	4-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	160 nM	8600 nM
3	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	24 nM	1600 nM
4	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	89 nM
5	4-[4-Fluoro-2-(propan-2-iloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	25 nM	1400 nM
6	4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	33 nM	1300 nM
7	N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	330 nM	5400 nM
8	4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	37 nM	4700 nM
9	N-{3-[(Ciclohexilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	10 nM	560 nM
10	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	320 nM
11	4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	33 nM	1300 nM
12	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	510 nM
13	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	710 nM
14	2-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)sulfonyl]etanol	12 nM	610 nM
15	4-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	130 nM	3900 nM
16	N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina	74 nM	8300 nM
17	N-{3-[( <i>tert</i> -Butilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	47 nM	2000 nM
18	4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	840 nM
19	N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina	35 nM	640 nM
20	4-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	110 nM	8200 nM
21	4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	110 nM	8800 nM
22	4-{2-[( <sup>2</sup> H <sub>3</sub> )metiloxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	23 nM	2500 nM
23	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	12 nM	1300 nM
24	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	680 nM
25	4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	1100 nM
26	4-{2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	290 nM
27	4-{2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	87 nM	8800 nM
28	4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	500 nM
29	4-[4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	610 nM	12000 nM

(Continuación)

①	Nomenclatura	②	③
30	4-{5-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	32 nM	6600 nM
31	4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	330 nM
32	4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	25 nM	2300 nM
33	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	360 nM
34	4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	10 nM	800 nM
35	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	30 nM	2200 nM
36	N-{3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	17 nM	880 nM
37	4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	2500 nM
38	4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	320 nM
39	N-{5-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	190 nM
40	N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1300 nM
41	4-{2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	29 nM	1000 nM
42	4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	590 nM
43	4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	12 nM	860 nM
44	4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	9 nM	910 nM
45	4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4nM	990 nM
46	4-[4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	2700 nM
47	4-[4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	1200 nM
48	4-[2-(2-Ciclopropiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	29 nM	1300 nM
49	4-[4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	11 nM	640 nM
50	4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]-fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	38 nM	490 nM
51	4-[2-(2-Etoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	80 nM	9400 nM
52	4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	16 nM	4000 nM
53	4-[2-(2-Ciclopentiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	16 nM	950 nM
54	4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	29 nM	1500 nM
55	4-[2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	15 nM	1400 nM
56	4-[2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	27 nM	1400 nM
57	4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	2400 nM
58	4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	46 nM	5100 nM

ES 2 613 103 T3

(Continuación)

①	Nomenclatura	②	③
59	4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	710 nM
60	4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	22 nM	1200 nM
61	4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	640 nM
62	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	540 nM
63	4-[2-(2-Ciclohexiletoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	170 nM	7400 nM
64	4-[2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	34 nM	1800 nM
65	4-[2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	36 nM	2300 nM
66	4-{4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)-metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	22 nM	6800 nM
67	4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	8 nM	1300 nM
68	rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	16 nM	1100 nM
69	4-(4-Fluoro-2-[[3-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	1300 nM
70	4-{4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	14 nM	1100 nM
71	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	12 nM	2200 nM
72	4-{4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	20,000 nM
73	4-(4-Fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	12 nM	20,000 nM
74	4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	570 nM
75	4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	n.e.
76	4-[2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	710 nM
77	4-{4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	13 nM	1600 nM
78	4-(4-Fluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	n.e.
79	4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	440 nM
80	4-[2-[(2,3-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	21 nM	2000 nM
81	4-[2-[(2,5-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	n.e.
82	4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	1 nM	75 nM
83	4-{4-Fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	400 nM

(Continuación)

①	Nomenclatura	②	③
84	4-{4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	3 nM	n.e.
85	4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	7 nM	260 nM
86	4-{2-[(3,4-Difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	n.e.
87	4-{4-Fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	6 nM	370 nM
88	4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	4 nM	130 nM
89	4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	5 nM	400 nM
90	4-({5-Fluoro-2-[4-({3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi}metil)-benzonitrilo	3 nM	680 nM
①: Número de compuesto ②: Ensayo cinasa CDK9 CDK9/Cic T1 como se describe en el Procedimiento 1 de Materiales y procedimientos ③: Ensayo cinasa CDK2 CDK2/Cic E como se describe en el Procedimiento 2 de Materiales y procedimientos			

Tabla 3: Inhibición de proliferación de células Ma Tu/ADR, H460, DU145, CACO-2 y B16F10 por los compuestos de acuerdo con la presente invención. Todos los valores de  $Cl_{50}$  (concentración inhibitoria al 50% de efecto mínimo) se indican en  $\mu M$ , "n.e." significa que el compuesto no se ha ensayado en este ensayo.

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1	4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,68	0,40	0,91	0,83	0,99	1,0
3	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,5	0,92	1,2	1,2	1,5	1,7
4	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,1	0,1	0,15	0,14	0,14	0,13
8	4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,5	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
9	N-{3-[(Ciclohexilsulfonil)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triacin-2-amina	1,0	0,42	0,69	0,84	0,58	1,3
10	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,11	0,08	0,22	0,22	0,20	0,27
12	4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,34	0,23	0,41	0,32	0,39	0,51
13	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,95	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
14	2-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triacin-2-il]amino}bencil)sulfonil]etanol	0,6	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
18	4-(2,3-Dihidro-14-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,53	0,4	0,73	0,53	0,69	0,64
22	4-[2-[( <sup>2</sup> H3)metiloxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,4	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
23	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-(3-[(2-metoxietil)sulfonil]metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,93	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
24	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-il)sulfonil]metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
25	4-[2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,76	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
26	4-[2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,53	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
28	4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,36	0,35	0,37	0,42	0,32	0,39
29	4-[4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,53	0,4	0,73	0,53	0,69	0,64
31	4-[5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,29	0,16	0,2	0,28	0,37	0,28
33	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,34	0,18	0,34	0,33	0,24	0,46



(continuación)

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
34	4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(propan-2-il sulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,2	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
36	N-{3-[(ciclopentilsulfoni)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triacin-2-amina	1,0	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
37	4-[2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(prop-2-il sulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
38	4-[5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(prop-2-il sulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,84	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
39	N-{5-Cloro-3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,28	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
40	N-{3-[(Ciclopropilsulfoni)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,64	0,51	0,6	0,6	0,84	0,82
41	4-[2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,9	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
42	4-[2-Etoxi-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,33	0,22	0,29	0,26	0,42	0,37
43	4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
44	4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,34	0,32	0,44	0,52	1	0,57
45	4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
46	4-[4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	2,8	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
47	4-[4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
48	4-[2-(Ciclopropiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
49	4-[4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metil]fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,2	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
50	4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoksi)fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	2,9	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
51	4-[2-(2-Etoxi)etoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
52	4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,2	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
53	4-[2-(2-Ciclopropiletoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,3	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
54	4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,3	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
55	4-[2-(Ciclopropilmetoksi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfoni)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,84	0,32	0,49	0,57	0,4	0,96

(continuación)

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
56	4-[2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
57	4-[2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
58	4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,7	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
59	4-[4-Fluoro-2-(4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,47	0,22	0,35	0,22	0,57	0,33
60	4-[2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
61	4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,59	0,38	0,61	0,48	1,1	0,74
62	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	0,11	0,18	0,16	0,17	0,21	0,24
63	4-[2-(2-Ciclohexiletox)i)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
64	4-[2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
65	4-[2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
66	4-(4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)-metoxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
67	4-(4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-etoxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,6	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
68	rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletox)ifenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,4	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
69	4-(4-Fluoro-2-[(3-(trifluorometil)encil)-oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,3	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
70	4-(4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)-oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,3	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
71	4-(4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,17	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
72	4-(4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,16	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
73	4-(4-Fluoro-2-[(4-(trifluorometil)encil)-oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
74	4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetox)ifenil]-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
75	4-(4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1,1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
76	4-(2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
77	4-(4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonil)-metil]fenil}-1,3,5-triacin-2-amina	1	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

(continuación)

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤	⑥	⑦
78	4-(4-Fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzilo)oxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,95	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
79	4-(4-Fluoro-2-(1R)-1-feniletetoxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,92	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
80	4-(2-[(2,3-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,89	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
81	4-(2-[(2,5-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,82	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
82	4-(4-Fluoro-2-(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]-fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
83	4-(4-Fluoro-2-(3-metilbencil)oxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,51	0,35	0,38	0,38	0,74	0,44
84	4-(4-Fluoro-2-(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,34	0,28	0,31	0,35	0,32	0,49
85	4-(2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,32	0,35	0,36	0,41	0,56	0,45
86	4-(2-[(3,4-Difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,25	0,22	0,27	0,23	0,2	0,25
87	4-(4-Fluoro-2-(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,32	0,74	0,34	0,3	0,73	0,37
88	4-(2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil)-N-(3-[(metilsulfonil)-metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,19	0,27	0,21	0,17	0,31	0,23
89	4-(4-Fluoro-2-(piridin-4-il)metoxi]fenil)-N-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-1,3,5-triacin-2-amina	0,11	0,34	0,17	0,18	0,31	0,25
90	4-(5-Fluoro-2-[4-[(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)amino]-1,3,5-triacin-2-il]fenoxi]metil)-benzonitrile	0,11	0,33	0,06	0,28	0,31	0,32
①	Número de Compuesto						
②	Inhibición de proliferación de células HeLa						
③	Inhibición de proliferación de células HeLa/Ma Tu/ADR						
④	Inhibición de proliferación de células H460 (intervalo de actividad)						
⑤	Inhibición de proliferación de células DU145						
⑥	Inhibición de proliferación de células CACO-2						
⑦	Inhibición de proliferación de células B16F10						

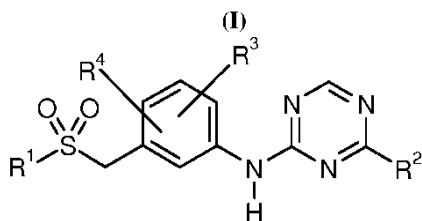
**Tabla 4:** Permeabilidad en Caco-2 de compuestos de acuerdo con la presente invención

①	Nomenclatura	②	③	④	⑤
1	4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	197	162	0,82
3	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	143	170	1,2
4	4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	179	84	0,47
6	4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	213	92	0,43
8	4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	30	226	7,4
10	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	135	147	1,1
13	4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	161	148	0,92
14	2-[(3-{[4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino}bencil)sulfonyl]etanol	2	16	227	14
25	4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	287	147	0,51
26	4-{2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	169	72	0,43
27	4-{2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	108	38	0,35
31	4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	297	111	0,37
33	4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	191	154	0,80
39	N-{5-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	2	136	105	0,77
40	N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina	2	182	142	0,78
42	4-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	187	141	0,75
62	4-[2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	149	147	0,99
88	4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)-metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina	2	96	113	1,2

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



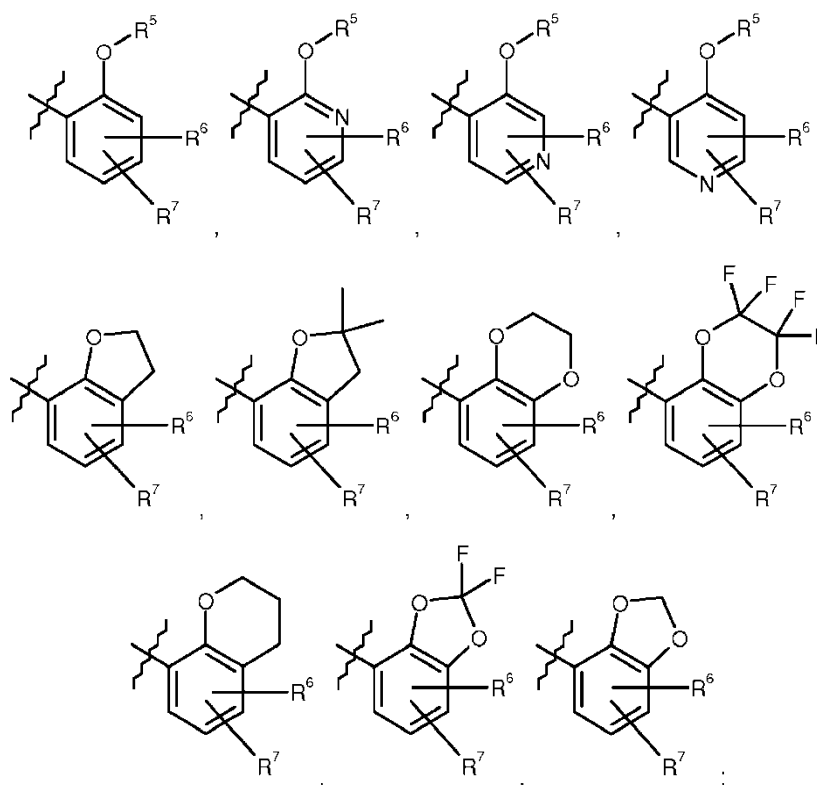
en la que

5  $R^1$  representa un grupo seleccionado entre alquil  $C_1-C_6$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, fenil-alquil  $C_1-C_3$ - o heteroaril-alquil  $C_1-C_3$ -,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en hidroxil, ciano, halógeno, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_6$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas;

10

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre



15  $R^3$ ,  $R^4$  representan, independientemente el uno del otro, 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  $C_1-C_3$ -;  $R^5$  representa un grupo seleccionado entre

a) un grupo alquilo  $C_1-C_{10}$ -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil  $C_1-C_3$ -, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -, alquenil  $C_2-C_3$ -, alquilil  $C_2-C_3$ -, cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo cicloalquil  $C_3-C_7$ -, heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre halógeno, hidroxil, alquil  $C_1-C_3$ -, alcoxi  $C_1-C_3$ -,  $-NH_2$ , alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil  $C_1-C_3$ -, fluoroalcoxi  $C_1-C_3$ -;

20

25

b) un grupo cicloalquilo  $C_3-C_7$ -, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes

seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

5 c) un grupo heterociclil-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquenil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-;

10 d) un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- alquil-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

15 e) un grupo heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

20 f) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

g) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxil, -NH<sub>2</sub>, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, ciano, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

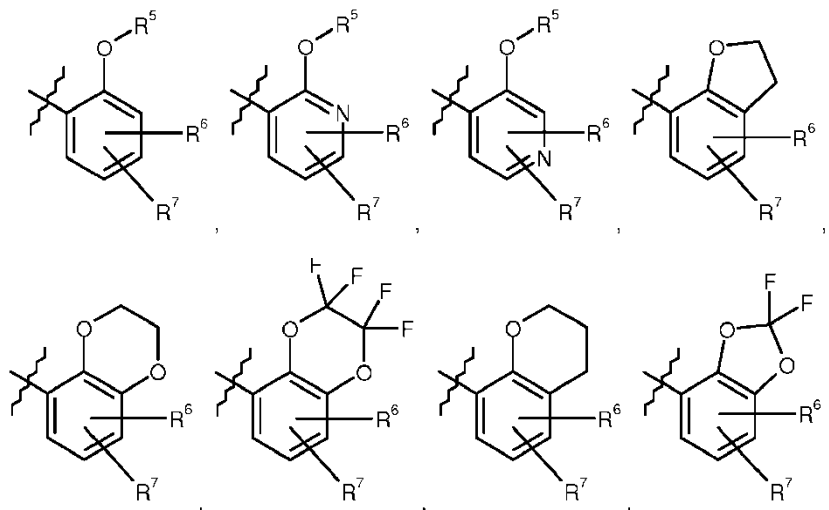
25 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, fluoroalcoxi C<sub>1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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

30 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, fenilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;

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



35 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

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

40 a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquiniil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-;

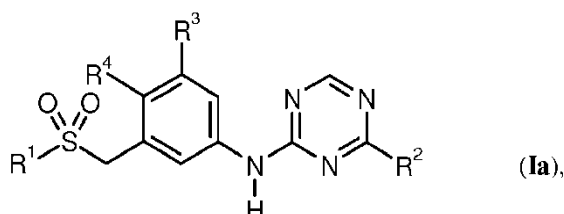
c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, haloalquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

d) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

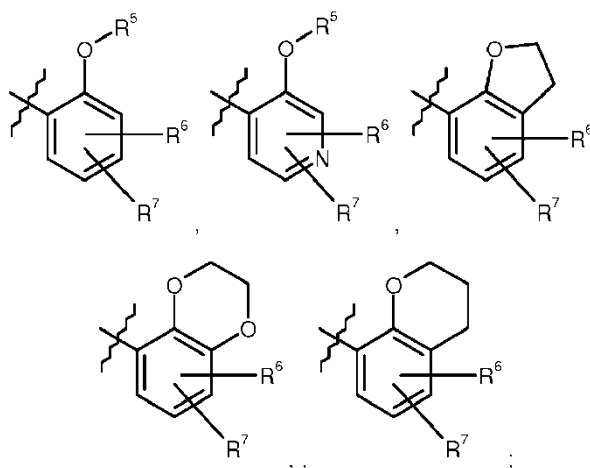
5 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 de fórmula general (Ia),



en la que

10 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidoxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-;  
R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre



15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

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

20 a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquínil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-, heterociclil-, fenilo, en el que dicho grupo cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- o fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;

b) un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-;

25 c) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, halo-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

d) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-;

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

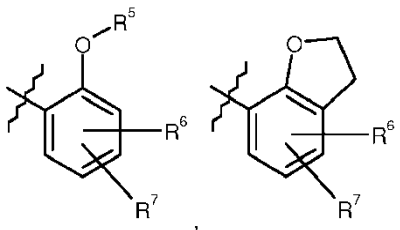
30 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo;

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



5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> representan, independientemente el uno del otro, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, átomo de cloro;

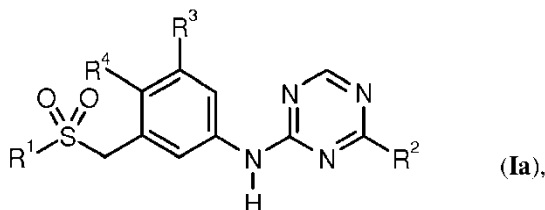
R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre

- 10 a) un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre el grupo que consiste en alquil C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-, fenilo, en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente de halógeno;
- b) un grupo fenil-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de manera igual o diferente, entre el grupo que consiste en halógeno;
- c) un grupo heteroaril-alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno,

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

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 de fórmula general (I) o (Ia),



20 en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, hidroxietil-, propan-2-il-, ciclopropilo, ciclopentilo; ciclohexilo;

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

- 25 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-(ciclopropiloxi)-4-fluorofenil-, 2-etoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-propoxifenil-, 2-butoxi-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(pentiloxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil-, 2-(2-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil-, 4-fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil-, 2-(2-ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil-, 2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil-, 2-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil-, 2-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil-, 2-(but-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(3-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil-, 4-fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(4-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(1R)-1-feniletoxi]fenil-, 2-[(2,3-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil-, 4-fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]-4-fluorofenil-, 2-[(3,4-difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]-fenil-, 2-[(2-cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil-, 4-fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil-, 2-[(4-cianobencil)oxi]-4-fluorofenil-;

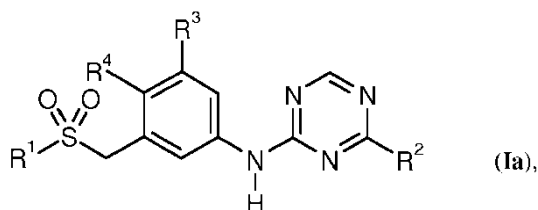
R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

40 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (Ia)





en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, hidroxietil-, propan-2-ilo, ciclopentilo;

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

5 4,5-difluoro-2-metoxifenil-, 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 3-metoxipiridin-4-ilo, 2-[(4-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 2-[(3-clorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, átomo de flúor;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

10 o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 6 de fórmula general (I) o (Ia), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre metilo, hidroxietil-;

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

15 4-fluoro-2-metoxifenil-, 2-(benciloxi)-4-fluorofenil-, 2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-, 4-cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil-, 5-fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil-;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor;

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que se selecciona entre

20 4-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(3,4-Difluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-(Benciloxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(propan-2-ilo)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 25 4-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(3-Metoxipiridin-4-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Ciclohexilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 30 4-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(3,4-Dihidro-2H-cromen-8-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-7-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 2-[(3-[(4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-il]amino)bencil]sulfonyl]etanol,  
 4-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 35 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(terc-Butilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(2-Metoxipiridin-3-il)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 40 4-[5-Fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmeto)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)metiloxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(2-metoxietil)sulfonyl]metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 45 4-[2-[(3-Fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(2-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Cloro-2-(ciclopentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[5-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 50 4-[5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Cloro-2-metoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{4-fluoro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[2-[(3-Clorobencil)oxi]fenil]-N-{3-[(propan-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina

- 4-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-N-{3-[(fenilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Ciclopentilsulfonyl)metil]fenil}1-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(4-Fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{5-Fluoro-2-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(prop-2-ilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 5 N-{5-Cloro-3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 N-{3-[(Ciclopropilsulfonyl)metil]fenil}-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(Ciclopropiloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-Etoxi-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 10 4-(2-Butoxi-4-fluorofenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(pentiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(hexiloxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(4-metilpentil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 15 4-{2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(2-Etoxi)etoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(3-metilbutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(2-Ciclopentiletoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 20 4-[4-Fluoro-2-(3-fluoropropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(Ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(Ciclobutilmetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(Ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 25 4-[4-Fluoro-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(2,2-Difluoroetoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[4-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(But-2-in-1-iloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(2-Ciclohexiletoxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 30 4-{2-(Ciclobutiloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-(Ciclopentiloxi)-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(1-fluorociclohexil)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 rac-4-[4-Fluoro-2-(1-feniletotoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 35 4-(4-Fluoro-2-{3-(trifluorometil)bencil}oxi)fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(3-metoxibencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-[(4-(trifluorometil)bencil}oxi)fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 40 4-[4-Fluoro-2-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(4-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-(4-Fluoro-2-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil}oxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 45 4-{4-Fluoro-2-[(1R)-1-feniletotoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(2,3-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(2,5-Difluorobencil)-oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-fluoropiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(3-metilbencil)oxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 50 4-(4-Fluoro-2-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]fenil)-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(3-Clorobencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(3,4-Difluoro-bencil)oxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{4-Fluoro-2-[(2-metilpiridin-4-il)metoxi]fenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-{2-[(2-Cloropiridin-4-il)metoxi]-4-fluorofenil}-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 55 4-[4-Fluoro-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]-N-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina,  
 4-[(5-Fluoro-2-[4-[(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)amino]-1,3,5-triazin-2-il]fenoxi)metil]-benzonitrilo,

o sus sales, solvatos o sales de solvatos.

9. Un compuesto de fórmula general (I) o (Ia) 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 enfermedades cardiovasculares.

10. 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 principios activos adicionales.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con un adyuvante farmacéuticamente adecuado, inerte, no tóxico.
12. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos hiper-proliferativos, enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o enfermedades cardiovasculares.
- 5 13. La composición 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 enfermedades cardiovasculares.