

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 583**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2013 PCT/EP2013/073480**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14076028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2013 E 13794840 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2920153**

54 Título: **4-(Orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-ilaminas que contienen un grupo sulfoximina**

30 Prioridad:

15.11.2012 EP 12192862

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 622 583 T3

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

DESCRIPCIÓN

4-(Orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-ilaminas que contienen un grupo sulfoximina

La presente invención se refiere a derivados de 4-(orto)-fluorofenil-5-fluoropirimidin-2-ilamina que contienen un grupo sulfoximina y que presentan la fórmula general (I), como se describen y definen en el presente documento, con procedimientos para prepararlos, con su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diversos trastornos, particularmente de los trastornos hiperproliferativos, de las enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de las enfermedades cardiovasculares, y con compuestos intermedios útiles para preparar los compuestos de fórmula general (I).

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

Mientras que la CDK9 (que tiene la identificación del banco de genes del NCBI 1025) se implica exclusivamente en la regulación de la transcripción, la CDK7 también participa en la regulación del ciclo celular como una quinasa que activa otras CDK (CAK).

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

La actividad del propio P-TEFb está regulada por diversos mecanismos. Aproximadamente la mitad del P-TEFb en las células toma la forma de un complejo inactivo con el ARN nuclear pequeño 7SK (que se abrevia ARNnp 7SK), la proteína relacionada con La 7 (LARP7/PIP7S) y las proteínas que pueden ser inducidas por la hexametilén bis-acetamida 1 y 2 (HEXIM1/2, He y col., Mol. Cell 29, 588, 2008). La porción restante del P-TEFb toma la forma de un complejo activo que contiene una proteína que comprende un dominio con bromo Brd4 (Yang y col., Mol. Cell 19, 535, 2005). A través de una interacción con las histonas acetiladas, la Brd4 recluta el P-TEFb hacia las áreas de la cromatina en las que ha de ocurrir la transcripción de los genes. Mediante una interacción alternativa con los reguladores positivos y negativos, el P-TEFb se mantiene en un equilibrio funcional. El P-TEFb unido al complejo con el ARNnp 7SK constituye una reserva desde la cual puede liberarse el P-TEFb activo sobre la base de la demanda de la transcripción en las células y de la proliferación de las células (Zhou y Yik, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 70, 646, 2006). Además, la actividad del P-TEFb es regulada por diversas modificaciones que ocurren después de la traducción, que pueden incluir la fosforilación, la desfosforilación, la ubiquitinación y la acetilación (puede hallarse una revisión en Cho y col., Cell Cycle 9, 1697, 2010).

Una actividad desregulada de la actividad quinasa de CDK9 del heterodímero del P-TEFb está asociada con una variedad de configuraciones patológicas humanas, tales como las enfermedades hiperproliferativas (por ejemplo, el cáncer), las enfermedades infecciosas inducidas por virus o las enfermedades cardiovasculares.

Se considera que el cáncer es un trastorno hiperproliferativo que es mediado por un desequilibrio entre la proliferación y la muerte de las células (la apoptosis). Pueden hallarse niveles elevados de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 en diversos tumores humanos. Estas proteínas dan como resultado una supervivencia prolongada de las células tumorales, lo que implica una resistencia a la terapia. Se demostró que, mediante la inhibición de la actividad de quinasa del P-TEFb, era posible reducir la actividad de transcripción de la ARN polimerasa II, lo que daba como resultado una declinación en la cantidad de proteínas antiapoptóticas, especialmente de Mcl-1 y XIAP, que presentan una vida media breve, con lo que podía inducirse la apoptosis de las células tumorales. Otras proteínas diversas que están asociadas al fenotipo de los tumores transformados (tales como Myc, NF- κ B, los transcritos que responden a los genes o las quinasas mitóticas) son proteínas que tienen vidas medias breves o que están codificadas por transcritos con vidas medias breves, que son sensibles a las reducciones en la actividad de la ARN polimerasa II que pueden provocarse a través de la inhibición del P-TEFb (puede hallarse una revisión en Wang y Fischer, Trends Pharmacol. Sci. 29, 302, 2008).

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

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

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

Los inhibidores de las CDK en general y los inhibidores de la CDK9 se describen en un número de publicaciones diferentes:

En el documento WO200812970 y en el documento WO200812971 se describen aminopirimidinas 2,4-disustituidas que pueden usarse como inhibidores de las CDK en general. También se menciona que algunos de estos compuestos pueden actuar como inhibidores selectivos de la CDK9 (documento WO200812970) y como inhibidores de la CDK5 (documento WO200812971), pero no se proporcionan valores específicos para la IC_{50} sobre la CDK9 (documento WO200812970) o sobre la CDK5 (documento WO200812971).

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

En el documento WO2005026129 se describen aminopirimidinas 4,6-disustituidas y demuestra que estos compuestos presentan un efecto inhibitorio sobre la actividad proteína quinasa de diferentes proteínas quinasas, en particular CDK2, CDK4 y CDK9.

En el documento WO2011116951 se describen derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

En el documento WO2012117048 se describen derivados de triazina sustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

En el documento WO2012117059 se describen derivados de piridina disustituidos como inhibidores selectivos de CDK9.

En el documento WO2012143399 se describe describe 4-aril-N-fenil-1,3,5-triazin-2-aminas sustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento EP1218360 B1, que corresponde a US2004116388A1, US7074789B2 y WO2001025220A1, describe derivados de triazinas que pueden usarse como inhibidores de quinasas, pero no se describen inhibidores potentes o selectivos de la CDK9.

El documento WO2008079933 describe derivados de aminopiridinas y de aminopirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la CDK1, de la CDK2, de la CDK3, de la CDK4, de la CDK5, de la CDK6, de la CDK7, de la CDK8 o de la CDK9.

El documento WO2011012661 describe derivados de aminopiridinas que pueden usarse como inhibidores de las CDK.

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

- 5 El documento WO2012066065 describe fenil-heteroaril aminas como inhibidores de CDK9. Se prefiere una selectividad por CDK9 respecto a otras isoformas de CDK, sin embargo, la divulgación de los datos de inhibición de CDK está confinada a CDK 9. No se describen sistemas de anillos bicíclicos unidos a la posición C4 del núcleo pirimidina. Dentro del grupo unido al C4 del núcleo pirimidina, los fenilos alcoxi pueden referirse como abarcados, pero no hay sugerencia de un patrón de sustitución específico caracterizado por un átomo de flúor unido al C5 del anillo pirimidina, y una anilina en el C2 de la pirimidina, exhibiendo un grupo sulfonyl-metileno sustituido en posición meta. Los compuestos mostrados en los ejemplos típicamente exhiben un grupo cicloalquilo sustituido como R¹ pero no fenilo.

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

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

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

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

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

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

- 25 El documento WO 2013037896 desvela 5-fluoropirimidinas disustituidas como inhibidores selectivos de CDK9.

El documento WO 2013037894 (publicada posteriormente a la fecha de prioridad de la presente solicitud) describe derivados de 5-fluoropirimidina disustituidos que contienen un grupo sulfoximina como inhibidores selectivos de CDK9. El documento divulga (rac)-etil[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)óxido-λ6-sulfaniliden]carbamato como compuesto intermedio 55.2, pero no como compuesto activo inhibidor de CDK9.

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

El documento WO2004009562 desvela triazinas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de quinasas. Se proporcionan datos sobre determinados compuestos que inhiben la CDK1 y la CDK4, pero no se proporciona información acerca de la CDK9.

- 35 El documento WO2004072063 describe heteroaril pirroles sustituidos (pirimidinas y triazinas) que pueden usarse como inhibidores de quinasas de proteínas como la ERK2, la GSK3, la PKA o la CDK2.

El documento WO2010009155 desvela de triazinas y de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de la histona desacetilasa y/o de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK). Se proporcionan datos sobre determinados compuestos que pueden inhibir la CDK2.

- 40

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

- 45 El documento WO2005037800 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con sulfoximina como inhibidores de VEGFR y quinasas CDK, en particular VEGFR2, CDK1 y CDK2, que no tienen anillo aromático unido directamente al anillo pirimidina y que tienen el grupo sulfoximina directamente unido al grupo anilina. No se describen datos de CDK9.

El documento WO2008025556 describe carbamil sulfoximidias que presentan un núcleo de pirimidina y que son útiles como inhibidores de quinasas. No se presentan datos CDK9. No se ejemplifican moléculas, que poseen un núcleo de fluoropirimidina.

- 50 El documento WO2002066481 describe derivados de pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas, pero no se menciona la CDK9 y no se proporciona datos de CDK9.

El documento WO2008109943 se refiere a compuestos que son fenil aminopiri(mi)dinas y su uso como inhibidores de quinasa, particularmente como inhibidores de la quinasa JAK2. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

5 El documento WO2009032861 describe pirimidinil aminas sustituidas que pueden usarse como inhibidores de la quinasa JNK. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

El documento WO2011046970 se refiere a compuestos que son amino-pirimidinas que pueden usarse como inhibidores de TBKL y/o de IKK épsilon. Los ejemplos específicos se centran en compuestos que comprenden núcleos de pirimidinas.

El documento WO2012142329 se refiere a compuestos amino-pirimidina como inhibidores de TBKL y/o IKK épsilon.

10 El documento WO2012139499 desvela anilino-pirimidinas sustituidas con urea como inhibidores de diferentes proteínas quinasas.

A pesar de que se conocen diversos inhibidores de las CDK, subsiste la necesidad de inhibidores selectivos de la CDK9 que puedan usarse para tratar enfermedades como los trastornos hiperproliferativos, las enfermedades provocadas por virus y/o las enfermedades del corazón, que presenten una o más ventajas con relación a los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, tales como:

- una actividad y/o una eficacia mejoradas
- un perfil de selectividad por las quinasas que sea beneficioso en el contexto de las aplicaciones terapéuticas
- un perfil de efectos colaterales mejorado, en el que dichos efectos colaterales presenten intensidades reducidas, una (cito)toxicidad reducida
- 20 • propiedades fisicoquímicas mejoradas, tal como solubilidad en fluidos corporales acuosos
- mejores propiedades farmacocinéticas, con el propósito, por ejemplo, de reducir la dosis o simplificar el esquema de dosificación
- fabricación de sustancia fármaco más fácil por ejemplo por rutas de síntesis más cortas o purificación más fácil.

25 Un objeto particular de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que presenten una potencia incrementada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual podrá demostrarse a través de una CI_{50} con un menor valor sobre la CDK9/ciclina T1), en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos.

30 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 que, en comparación con los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, presenten una mayor selectividad por el complejo de la CDK9 y la ciclina T1 (con relación al complejo de la CDK2 y la ciclina E).

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

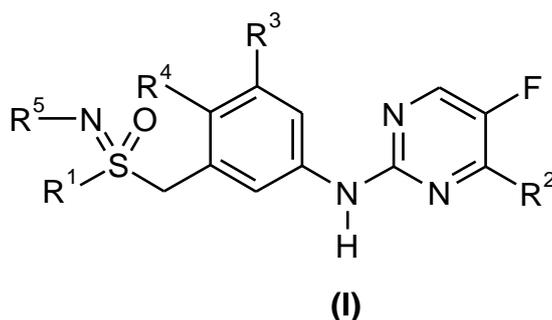
35 Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa, que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

Otro objeto de la invención es proporcionar inhibidores de la quinasa CDK9 en los que se observa una estabilidad metabólica mejorada en sistemas *in vitro* relevantes, tales como incubaciones de hepatocitos de rata, y una mayor vida media terminal tras la administración *in vivo*, por ejemplo, tras la administración intravenosa en ratas.

40 Además, también es un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores de CDK9 quinasa, los cuales, en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior, son muy selectivos por CDK9/Ciclina T1 en comparación a CDK2/Ciclina E, y/o que muestran una potencia aumentada para inhibir la actividad de CDK9 y/o que muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa y/o que muestran una potencia aumentada para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones altas de ATP, y/o presentan una estabilidad metabólica mejorada en sistemas *in vitro* relevantes, tales como incubaciones de hepatocitos de rata, y una mayor vida media terminal tras la administración *in vivo*, por ejemplo, tras la administración intravenosa en ratas, en comparación a los compuestos conocidos de la técnica anterior.

La selectividad por CDK9 / CDK2 es preferentemente mayor a 15, más preferentemente mayor a 25, aún más preferentemente mayor a 40, de particular preferencia mayor a 60 y de mayor preferencia mayor a 100.

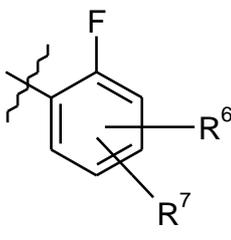
50 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I)



en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo, fenilalquil C_1-C_3 - o heteroaril-alquil C_1-C_3 -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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, $-OP(O)(OH)_2$ -, $-C(O)OH$ -, $-C(O)NH_2$;

R^2 representa el grupo



R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, hidroxilo, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^8$ -, $-C(O)OR^8$ -, $-S(O)_2R^8$ -, $-C(O)NR^9R^{10}$ -, $-P(O)(OR^{11})_2$ -, $-CH_2OP(OR^{11})_2$ -, alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo, en el que en el que grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, 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 ;

R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, 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^8 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 ;

R^9, R^{10} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, o

R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_4 - o bencilo,

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos, con la condición de que el compuesto no sea (*rac*)-[(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo.

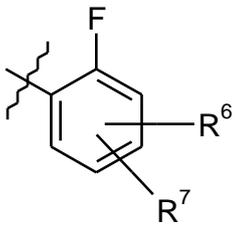
La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (I) en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, heterocicliil-, fenilo, heteroarilo,

fenil-alquil C₁-C₃- o heteroaril-alquil C₁-C₃-,

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

R² representa el grupo



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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

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

R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclicil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, los compuestos de las fórmulas que se describen más adelante en el presente documento que están comprendidos por la fórmula (I) y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y que se mencionan más adelante en el presente documento como formas de realización ejemplificativas y las sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, donde los compuestos que están comprendidos por la fórmula (I) y se mencionan más adelante en el presente documento no son sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

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

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

Las sales preferidas en el presente documento invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también se incluyen las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden usarse para la aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención. La expresión "sal fisiológicamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida orgánica o inorgánica relativamente no tóxica de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases convencionales, a modo de ejemplos preferidos, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con entre 1 y 16 átomos de C, a modo de ejemplos preferidos, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, 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 compuestos de acuerdo con la invención pueden formar sales con un ion de amonio cuaternario que se puede obtener por cuaternización de un grupo básico que contiene nitrógeno con agentes tales como alquilhaluros inferiores como por ejemplo metilo, etilo, propilo, y butilcloruros, -bromuros y -yoduros; dialquilsulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilsulfatos, haluros de cadena larga como por ejemplo decilo, laurilo, miristilo y estearilcloruros, -bromuros y -yoduros, aralquilhaluros como bencilo y fenetilbromuros y otros. Los ejemplos de iones de amonio cuaternario adecuados son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(n-propil)amonio, tetra(n-butil)amonio o N-bencil-N,N,N-trimetilamonio.

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

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

La invención también incluye todas las variantes isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la cual al menos un átomo se reemplaza por un átomo con el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, como por ejemplo ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora uno o más isótopos radiactivos como por ejemplo ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos trititados y de carbono 14, por ejemplo, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos como por ejemplo deuterio puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su gran estabilidad metabólica, por ejemplo, alta vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Las variantes isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la materia como por ejemplo por medio de los procedimientos ilustrativos o por medio de preparaciones descritas en los ejemplos más adelante, usando las variantes isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

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

En consecuencia, la presente invención incluye todas las sales posibles, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de los mismos, y formas diastereoisoméricas de los compuestos de la presente invención como sales simples, polimorfos, metabolitos, hidratos, solvatos, profármaco (por ejemplo: ésteres) de los mismos o formas diastereoisoméricas o como mezcla de más de una sal, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato,

profármaco (por ejemplo: ésteres) del mismo o forma diastereoisomérica en cualquier relación.

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

5 El término "halógeno", "átomo de halógeno" o "halo" representa flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente cloro o flúor, preferentemente flúor.

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

20 La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" debe entenderse como que se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado monovalente monocíclico que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Dicho grupo cicloalquilo C₃-C₇ es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Dicho anillo cicloalquilo es no aromático, pero puede contener opcionalmente uno o más enlaces dobles por ejemplo cicloalqueno, como por ejemplo un grupo ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno o ciclohepteno, en el que el enlace entre dicho anillo con el resto de la molécula puede realizarse con cualquier átomo de carbono de dicho anillo, sea saturado o insaturado. En particular, dicho grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₄-C₆, un grupo cicloalquilo C₅-C₆ o un grupo ciclohexilo.

25 La expresión "cicloalquilo C₃-C₅" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C₃-C₅ es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Preferentemente dicho grupo "cicloalquilo C₃-C₅" es un grupo ciclopropilo.

30 La expresión "cicloalquilo C₃-C₆" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En particular dicho grupo cicloalquilo C₃-C₆ es un anillo de hidrocarburo monocíclico tal como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

40 La expresión "anillo heterocíclico de entre 4 y 10 miembros" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un anillo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado monovalente monocíclico o bicíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y que además contiene 1, 2 o 3 grupos que contienen heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno. Un heterociclilo C₃-C₉ debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 10 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 11 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 12 miembros.

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

50 Particularmente un heterociclilo C₃-C₇ debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 8 miembros, en caso de dos heteroátomos el

anillo es de entre 5 y 9 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 10 miembros.

5 Particularmente un heterociclilo C₃-C₆ debe entenderse como que se refiere a un heterociclilo que contiene al menos 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y adicionalmente al menos un heteroátomo como átomos del anillo. En consecuencia, en caso de un heteroátomo el anillo es de entre 4 y 7 miembros, en caso de dos heteroátomos el anillo es de entre 5 y 8 miembros y en caso de tres heteroátomos el anillo es de entre 6 y 9 miembros.

10 Particularmente, el término "heterociclilo" debe entenderse como que es un anillo heterocíclico que contiene 3, 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado (un "anillo heterocíclico de entre 4 y 8 miembros"), más particularmente dicho anillo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y 1, 2 o 3 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente (un "anillo heterocíclico de entre 5 y 8 miembros"), más particularmente dicho heterocíclico anillo es un "anillo heterocíclico de 6 miembros", que debe comprenderse que contiene 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente o 5 átomos de carbono y uno de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente, preferentemente 4 átomos de carbono y 2 de los grupos que contienen heteroátomos que se han mencionado anteriormente.

15 La expresión "alcoxi C₁-C₆-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente de fórmula -O-alquilo, en la que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, iso-pentiloxi, n-hexiloxi o un isómero de los mismos. Particularmente, "alcoxi C₁-C₆-" es un grupo "alcoxi C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₃", metoxi, etoxi o propoxi, preferentemente un grupo metoxi, etoxi o propoxi. Más
20 preferible es un grupo "alcoxi C₁-C₂", particularmente un grupo metoxi o etoxi.

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

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

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

40 La expresión "amina cíclica" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo amina cíclico. Preferentemente, una amina cíclica se refiere a un grupo monocíclico con 4 a 10, preferentemente 4 a 7 átomos de anillo de los cuales al menos uno es nitrógeno. Las aminas cíclicas adecuadas son especialmente azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, tiomorfolina, que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos metilo.

45 La expresión "halo-alquil C₁-C₃-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado saturado monovalente en la que la expresión "alquilo C₁-C₃" es como se ha definido anteriormente, y en la que uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno, en forma idéntica o diferente, por ejemplo, átomos de halógeno en forma independiente entre sí. Particularmente, dicho átomo de halógeno es flúor. Un grupo halo-alquil C₁-C₃- preferido es un grupo fluoro-alquil C₁-C₃- o, como se utiliza en el presente documento, un grupo fluoroalquilo C₁-C₃, por ejemplo, un grupo CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃ o -CH₂CF₃, preferentemente es -CF₃.

50 La expresión "fenil-alquil C₁-C₃-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo fenilo, en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo fenil-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "fenil-alquil C₁-C₃-" es un grupo fenil-alquil C₁-C₂-, preferentemente bencilo.

55 El término "heteroarilo" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un sistema de anillos monovalente con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de entre 5 y 14 miembros"), particularmente 5 (un "heteroarilo de 5 miembros") o 6 (un "heteroarilo de 6 miembros") o 9 (un "heteroarilo de 9 miembros") o 10 átomos en el anillo (un "heteroarilo de 10 miembros"), y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, en el que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y además en cada caso puede ser benzo-condensado. Particularmente,

heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, etc.; o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc., y benzoderivados de los mismos, como por ejemplo quinolinilo, quinazolinilo, isoquinolinilo, etc.; o azocinilo, indolizínilo, purínilo, etc., y benzoderivados de los mismos; o cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, xantenilo o oxepínilo, etc. Preferentemente, heteroarilo se selecciona entre heteroarilo monocíclico, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros.

La expresión "heteroarilo de 5 miembros" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un sistema de anillos aromático monovalente con 5 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, en el que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 5 miembros" se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

La expresión "heteroarilo de 6 miembros" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un sistema de anillos aromático monovalente con 6 átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo que puede ser idéntico o diferente a los demás, en el que dicho heteroátomo es por ejemplo oxígeno, nitrógeno o azufre. Particularmente, "heteroarilo de 6 miembros" se selecciona entre piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo.

La expresión "heteroaril-alquil C₁-C₃-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo heteroarilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquil C₁-C₃-, como se ha definido anteriormente, que une el grupo heteroaril-alquil C₁-C₃- a la molécula. Particularmente, "heteroaril-C₁-C₃-alquil-" es un grupo heteroaril-alquil C₁-C₂-, piridinil-alquil C₁-C₃-, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, pirimidinil-alquil C₁-C₃-, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo, preferentemente un grupo piridinilmetilo o piridiniletilo o pirimidiniletilo o pirimidinilpropilo.

El término "C₁-C₁₀", como se utiliza en el presente documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₁₀" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 10, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Además debe comprenderse que dicho término "C₁-C₁₀" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₁₀, C₂-C₉, C₂-C₈, C₂-C₇, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉, C₉-C₁₀.

De manera similar, el término "C₁-C₆", como se utiliza en este documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquil C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

De manera similar, el término "C₁-C₃", como se utiliza en este documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquil C₁-C₃", "alcoxi C₁-C₃-" o "fluoroalcoxi C₁-C₃-" debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 3, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C₁-C₃" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Además, como se usa en el presente documento, el término "C₃-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquil C₃-C₆", debe entenderse como que se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de entre 3 y 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se debe entender además que dicho término "C₃-C₆" se debe interpretar como cualquier subintervalo comprendido dentro del mismo, por ejemplo C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆. Además, el término "C₃-C₇", como se utiliza en este documento, por ejemplo, en el contexto de la definición de "cicloalquil C₃-C₇", debe entenderse preferentemente como que se refiere a un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 7, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono, particularmente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C₃-C₇" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

Un símbolo



en una unión denota el punto de unión en la molécula.

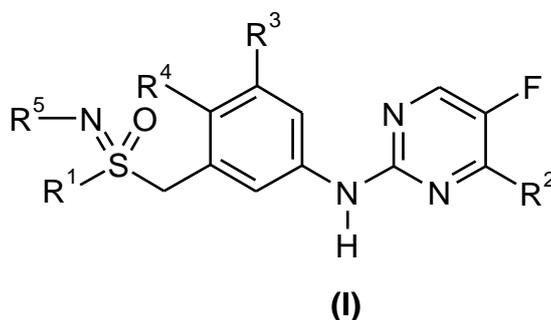
Como se usa en el presente documento, la expresión "una o más veces", por ejemplo, en la definición de los

sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, significa una, dos, tres, cuatro o cinco veces, particularmente una, dos, tres o cuatro veces, más particularmente una, dos o tres veces, aún más particularmente una o dos veces.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a un átomo o un grupo de átomos que es desplazado en una reacción química como especies estables llevando consigo los electrones del enlace. Preferentemente, un grupo saliente se selecciona del grupo que comprende: halo, en particular cloro, bromo o yodo, metanosulfonilo, *p*-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, nonafluorobutanossulfonilo, (4-bromo-benceno)sulfonilo, (4-nitro-benceno)sulfonilo, (2-nitro-benceno)-sulfonilo, (4-isopropil-benceno)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-benceno)-sulfonilo, (2,4,6-trimetil-benceno)sulfonilo, (4-*tert*-butil-benceno)sulfonilo, bencensulfonilo, y (4-metoxi-benceno)sulfonilo.

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

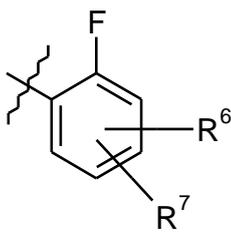
En otra forma de realización, la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I),



15 en la que

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 -, cicloalquil C_3-C_7 -, fenilo o fenil-alquil C_1-C_3 -, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;

20 R^2 representa el grupo



R^3, R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

25 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-CH_2OP(OR^{11})_2$, alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 -, fenilo, en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 - o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre hidroxilo, $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas;

30 R^6, R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, 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^8 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 -, heterociclil-, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -;

35 R^9, R^{10} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 -, heterociclil-, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo alquil C_1-C_3 -, cicloalquil C_3-C_5 -, heterociclil-, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente,

seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-; o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

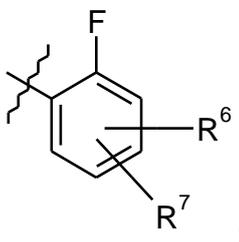
R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

5 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

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

10 R² representa el grupo



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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, fenilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas;

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

R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclil-, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;

R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclilo, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-; o

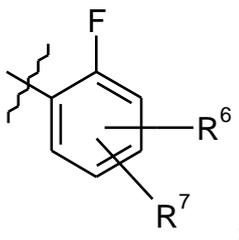
R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂;

R² representa el grupo



40

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

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

5 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂ o alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

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

10 R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

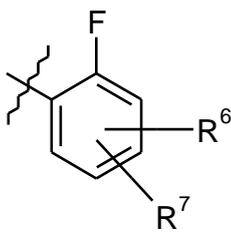
R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂-;

15 y los enantiómeros, diastéromeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

20 R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂;

R² representa el grupo



25 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alquil C₁-C₃;

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

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂ o alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

30 R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquil C₁-C₃;

R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-;

35 R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o

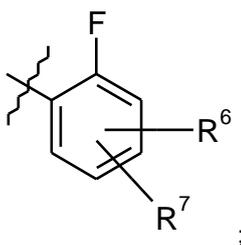
R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;

y los enantiómeros, diastéromeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

40 En otra forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

R¹ representa un grupo alquil C₁-C₃-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

45 R² representa el grupo



R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno o un grupo $-SF_5$, alquil C_1-C_3 - o fluoro-alquil C_1-C_3 -;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

5 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)NR^9R^{10}$;

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

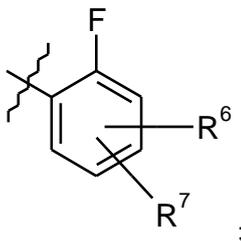
R^9, R^{10} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C_1-C_2 ;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

10 En otra forma de realización preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_3 ; en el que dicho grupo es opcionalmente un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_3 , $-NH_2$, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

R^2 representa el grupo



15 R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno o un grupo alquil C_1-C_3 - o fluoroalquilo C_1-C_3 ;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)NR^9R^{10}$;

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

R^9, R^{10} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C_1-C_2 ;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

25 R^1 representa un grupo metilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo;

R^2 representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, $-SF_5$, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)NH_2$;

30 y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

35 R^1 representa un grupo metilo o 2-metoxietilo;

R^2 representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

R^3 representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo;

R^4 representa un átomo de hidrógeno;

R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)NH_2$;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En una forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 5
- R¹ representa un grupo metilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo;
 - R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;
 - R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo o trifluorometilo;
 - R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 - R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

- 10 En una forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 15
- R¹ representa un grupo metilo o 2-metoxietilo;
 - R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;
 - R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo;
 - R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 - R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 20
- R¹ representa un grupo metilo;
 - R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;
 - R³ representa un grupo -SF₅ o trifluorometilo;
 - R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 - R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

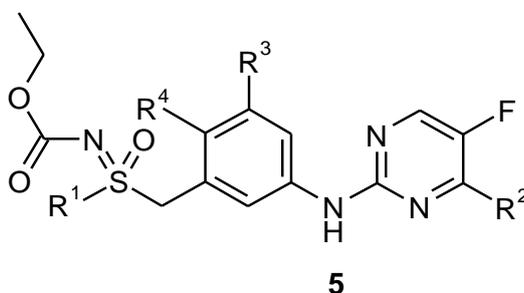
- 25 y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

En otra forma de realización particularmente preferida la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (I), en la que

- 30
- R¹ representa un grupo metilo;
 - R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;
 - R³ representa un grupo trifluorometilo;
 - R⁴ representa un átomo de hidrógeno;
 - R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

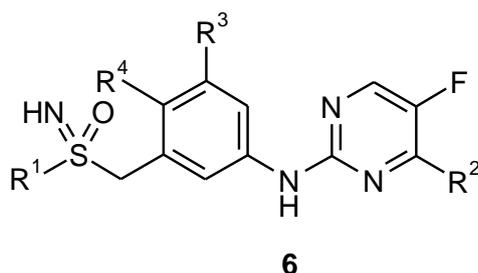
- 35 En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (5), que constituyen un subgrupo de los compuestos de fórmula general (I)



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

- 40 Los compuestos de fórmula general (5) también pueden usarse como intermedios para la preparación de compuestos de fórmula general (I) con un grupo R⁵ distinto de -C(O)OC₂H₅.

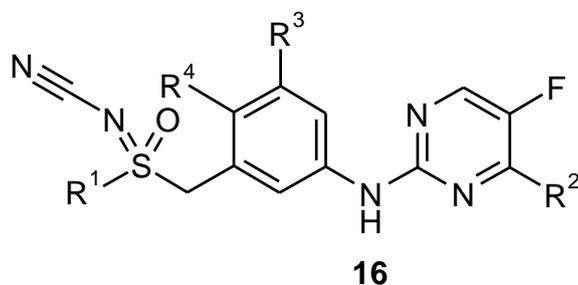
En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (6), que constituyen un subgrupo de los compuestos de fórmula general (I)



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

5 Los compuestos de fórmula general (6) también pueden usarse como intermedios para la preparación de compuestos de fórmula general (I) con un grupo R⁵ distinto de hidrógeno.

En otra forma de realización la presente invención hace referencia a compuestos de fórmula general (16), que constituyen un subgrupo de los compuestos de fórmula general (I)



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

Los compuestos de fórmula general (16) también pueden usarse como intermedios para la preparación de compuestos de fórmula general (I) con un grupo R⁵ distinto de ciano.

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

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

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

25 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

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

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

35 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₃-,

fluoroalcoxi C₁-C₂-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂.

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

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-,

20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂.

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

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

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

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas.

30 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -NH₂, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂.

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

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo metilo o 2-metoxietilo.

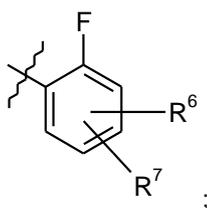
En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo metilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo.

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

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo 2-metoxietilo.

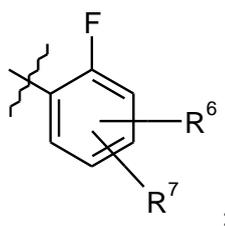
45 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹ representa un grupo 2-aminoetilo.

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



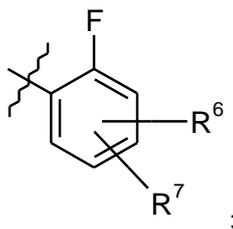
con R^6 y R^7 representando, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.

- 5 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa el grupo



con R^6 y R^7 representando, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquilo C_1-C_3 -.

- 10 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa el grupo



con R^6 y R^7 representando, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- 15 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^2 representa un grupo 2,4-difluorofenilo.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, hidroxilo, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.

- 20 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 -, halo-alquil C_1-C_3 -, fluoroalcoxi C_1-C_3 -.

- 25 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 - o halo-alquil C_1-C_3 -, y en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 -, alcoxi C_1-C_3 - o halo-alquil C_1-C_3 -, y en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R^3 representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, alquil C_1-C_3 - o C_1-C_3 -fluoroalquilo, y en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno.

- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃- o fluoro-alquil C₁-C₃-, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo, metoxi o trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 10 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo o trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 15 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo -SF₅ o trifluorometilo, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 20 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo -SF₅, y en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxi, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alquil C₁-C₃-.
- En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alquil C₁-C₃-.
- 35 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de halógeno.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₃.
- 40 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo halo-alquilo C₁-C₃.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo -SF₅.
- 45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-alquil C₁-C₂-, fluoroalcoxi C₁-C₂-.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, alquil C₁-C₃- o fluoroalquil C₁-C₃-.
- 50 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃- o fluoro-alquil C₁-C₃-.

- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- 5 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo, metoxi o trifluorometilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de flúor.
- 10 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de cloro.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un átomo de bromo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metilo.
- 15 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo metoxi.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, metilo o trifluorometilo.
- 20 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo o trifluorometilo.
- En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R³ representa un grupo trifluorometilo.
- 25 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, hidroxi, haloalquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- 30 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.
- 35 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de flúor.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.
- 40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,
- 45 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxi, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclil-, fenilo, heteroarilo,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, fenilo,

10 en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas.

15 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, fenilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, metil-.

20 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂, metil-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂, metil-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre ciano, -C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂, metil-.

25 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OR⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(O)₂, -CH₂OP(O)₂ o alquil C₁-C₃-,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas.

30 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂ o alquil C₁-C₃-,

en el que dicho grupo alquil C₁-C₃- está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas.

35 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano o -C(O)NR⁹R¹⁰.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo -C(O)NR⁹R¹⁰.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)OC₂H₅, -C(O)NH₂.

40 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un átomo de hidrógeno.

45 En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo ciano.

En otra forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁵ representa un grupo -C(O)NH₂.

50 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o flúor o alcoxi C₁-C₃-.
- 5 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, C₁-C₃ alquilo.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ y R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- 10 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ se encuentra en posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor y R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-
- 15 alquil C₁-C₃-, fluoro-alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-
- alquil C₁-C₂-, fluoro-alcoxi C₁-C₂-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro.
- 20 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- 25 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ representa un átomo de flúor.
- 30 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ se encuentra en posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-
- 35 alquil C₁-C₃-, fluoro-alcoxi C₁-C₃-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₂-, alcoxi C₁-C₂-, halo-
- alquil C₁-C₂-, fluoro-alcoxi C₁-C₂-.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro.
- 40 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquil C₁-C₃-.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de flúor.
- 45 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ se encuentra en posición *para* con respecto a la 5-fluoro pirimidina y representa un átomo de flúor.
- En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ representa un átomo de hidrógeno.
- En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo

seleccionado entre alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

- 5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo

- 10 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclilo, fenilo o bencilo,

- 15 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo,

- 20 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquil C₁-C₃-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

- 25 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo cicloalquil C₃-C₅-,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

- 30 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo bencilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

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

- 35 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ representa un grupo alquilo C₁-C₃-.

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

- 40 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo,

- 45 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆-, cicloalquil C₃-C₇-, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-, o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₅-, cicloalquil C₃-C₆-, heterociclilo, fenilo o heteroarilo,

en el que dicho grupo alquilo C₁-C₅, cicloalquil C₃-C₆, heterociclilo, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

5 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅, heterociclilo, fenilo o bencilo,

10 en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅, heterociclilo, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, acetilamino, N-metil-N-acetilamino, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃; o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.

15 En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅ o bencilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-; o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica.

20 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₂.

En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ y R¹⁰ representan hidrógeno.

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

30 en el que dicho grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇, heterociclilo-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅ o bencilo,

en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

35 En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆.

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₂.

40 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R⁹ representa hidrógeno.

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

45 en el que dicho grupo alquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇, heterociclilo, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅ o bencilo,

50 en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-.

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

En otra forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₂.

- 5 En una forma de realización particularmente preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno.

En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo.

- 10 En otra forma de realización la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

En una forma de realización preferida la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización de la presente invención de los compuestos de fórmula (I), anteriormente.

- 15 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de los compuestos de fórmula (I) que exhibe una menor CI₅₀ respecto a CDK9 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 1a descrito a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

- 20 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una menor CI₅₀ respecto a CDK9 a alta concentración de ATP en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 1b descrito a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

- 25 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una mayor selectividad a favor de CDK9 respecto a CDK2 en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo a los procedimientos 1a (CDK9) y 2 (CDK2) descritos a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

- 30 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe una mayor actividad antiproliferativa en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 3 descrito a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe estabilidad metabólica más elevada *in vitro* en hepatocitos de rata, en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 5 descrito a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

- 35 En otra forma de realización preferida la invención se refiere a un estereoisómero específico de compuestos de fórmula (I) que exhibe mayor vida media terminal después de la administración intravenosa *in vivo* en ratas, en comparación a otros estereoisómeros del compuesto respectivo, determinado de acuerdo al procedimiento 6 descrito a continuación en la sección Materiales y Procedimientos.

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

Las combinaciones de dos o más de las formas de realización mencionadas anteriormente son especialmente muy preferidas.

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

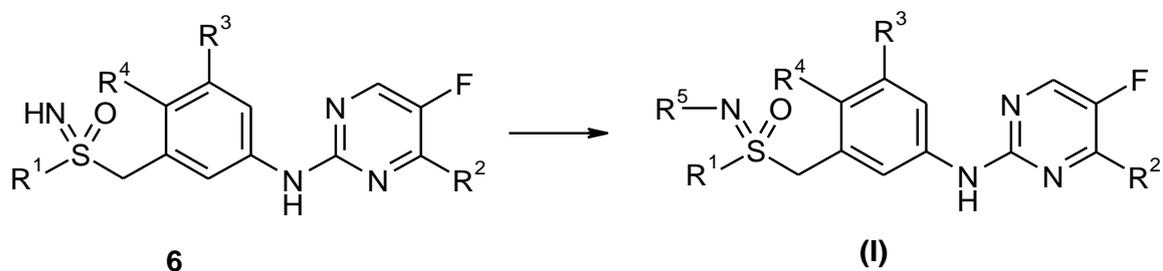
- 45
- (*rac*)-{[3-([4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida;
 - {[3-([4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 1;
 - {[3-([4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 2;
- 50
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina;
 - 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 1;

- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 2;
- (*rac*)-1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]urea;
- 5 – ((3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]carbamato de etilo racémico;
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- 10 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- (*rac*)-[[3-Cloro-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-*N*-{3-cloro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- 15 – (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-*N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metoxi-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- 20 – (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]urea; enantiómero 1;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]urea; enantiómero 2;
- 25 – trifluoroacetato de (*rac*)-*N*-[3-[[*S*-(2-Aminoetil)sulfonimidoil]metil]-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina ;
- *N*-[3-[[*S*-(2-Aminoetil)sulfonimidoil]metil]-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 30 – *N*-[3-[[*S*-(2-Aminoetil)sulfonimidoil]metil]-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida;
- [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- 35 – [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 40 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]urea; enantiómero 1;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]urea; enantiómero 2;
- 45 – [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- 50 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- [[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- [[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- 55 – *N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- *N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 2;

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

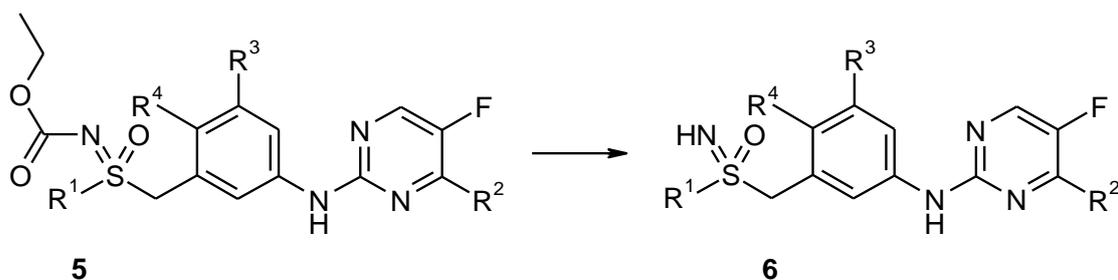
- 60 Las definiciones mencionadas anteriormente de radicales que han sido detallados en términos generales o en intervalos preferidos también se aplican a productos finales de fórmula (I) y, análogamente, a los materiales de partida o intermedios requeridos en cada caso para la preparación.

La invención adicionalmente se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo a la invención, en el cual sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) se hacen reaccionar para dar sulfoximinas N-funcionalizadas de fórmula (I), en la que R⁵ es como se definió para el compuesto de fórmula (I), en la que R⁵ se define para el compuesto de Fórmula (I) de acuerdo a la invención, en la que R⁵ no es un átomo de hidrógeno,



procedimiento en el que el nitrógeno del grupo sulfoximina de compuestos de fórmula (6), en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se funcionaliza de acuerdo con procedimientos conocidos en la especialidad, dando así un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ no es hidrógeno, y los compuestos resultantes opcionalmente se convierten, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

10

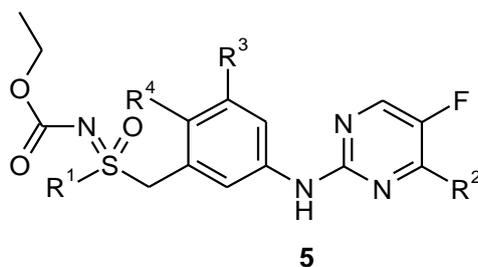


La invención por lo tanto además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno (idéntico a las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) mostradas anteriormente), de acuerdo con la invención, procedimiento en el cual el grupo -C(O)O-etilo de un compuesto N-protegido de fórmula (5), en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, se desprotege de acuerdo con procedimientos conocidos en la especialidad, por ejemplo haciendo reaccionar dicho compuesto de la fórmula (5) con un alcóxido de base, como por ejemplo etóxido de sodio, en un disolvente alcohólico, como por ejemplo etanol, a una temperatura entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente alcohólico respectivo (véase, por ejemplo: U. Lücking y col., WO 2005/037800),

por lo tanto, proporcionando un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno, y

los compuestos resultantes (las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) mostradas anteriormente) opcionalmente se hacen reaccionar, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

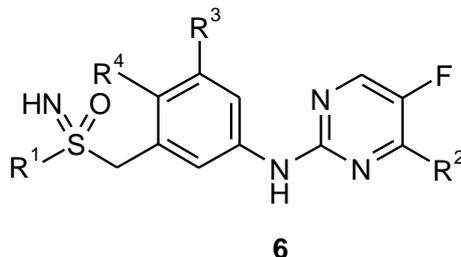
La presente invención además hace referencia a compuestos de fórmula general (5)



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

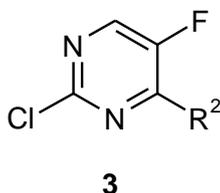
30

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

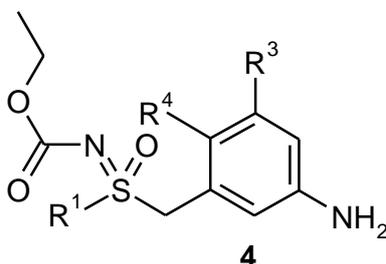


- 5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es -C(O)O-Etilo (idéntico a las sulfoximinas N-protégidas de fórmula (5) mostradas anteriormente), procedimiento en el cual un compuesto de fórmula (3),

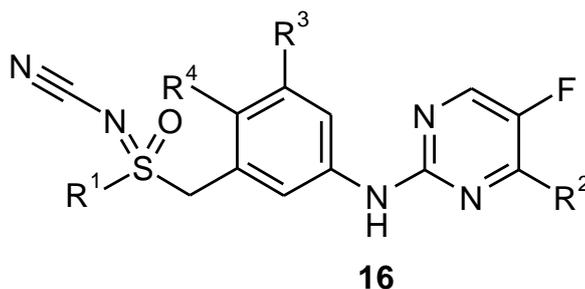


- 10 en la que R² es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (4)

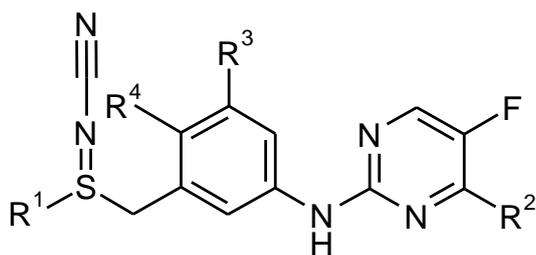


- 15 en la que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, dando así un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ es -C(O)O-Etilo, y los compuestos resultantes (véase sulfoximinas N-protégidas de fórmula (5) mostradas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

- 20 La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es un grupo ciano (idéntico a las N-cianosulfoximinas de fórmula (16))

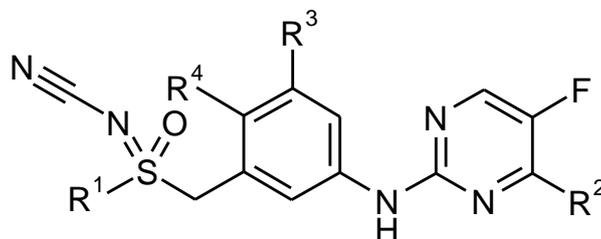


en la que los compuestos de fórmula (15)

**15**

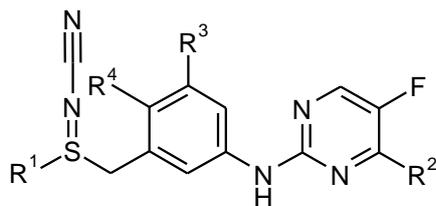
- 5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se oxidan usando una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula C_1 - C_2 -alquil-C(=O)-alquil C_1 - C_2 , para dar compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R^5 es un grupo ciano, y los compuestos resultantes (las *N*-cianosulfoximas de fórmula (16) como se muestra anteriormente) opcionalmente se hacen reaccionar, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula general (16)

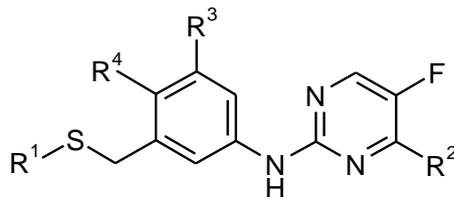
**16**

- 10 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para los compuestos de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

Los compuestos de fórmula (15)

**15**

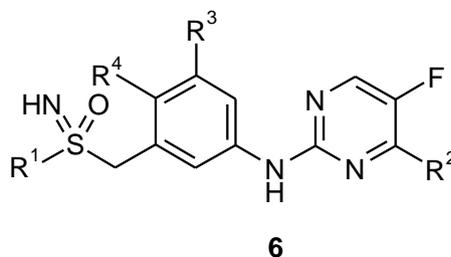
- 15 se preparan haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (14)

**14**

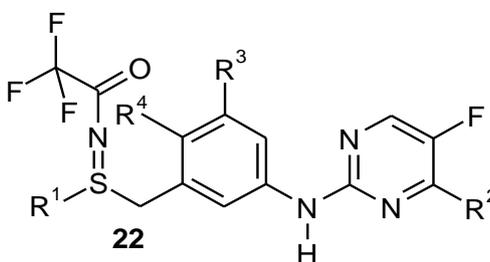
- 20 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, con cianamida en presencia de diacetato de yodobenceno en un hidrocarburo alifático halogenado como disolvente o por reacción con cianamida hidrogenada de sodio en presencia de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en un alcohol alifático de la fórmula alquil C_1 - C_4 -OH como disolvente, proporcionando de esta manera compuestos de

fórmula (15) y los compuestos resultantes opcionalmente se hacen reaccionar, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

- 5 La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno (idéntico a las sulfoximinas de fórmula (6))

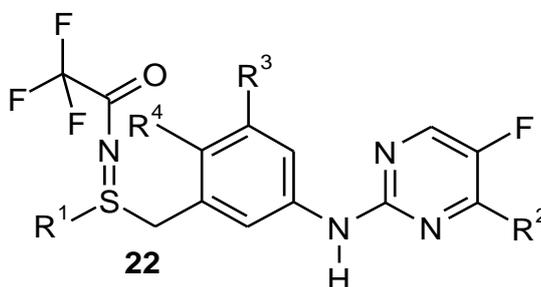


procedimiento en el que los compuestos de fórmula (22)

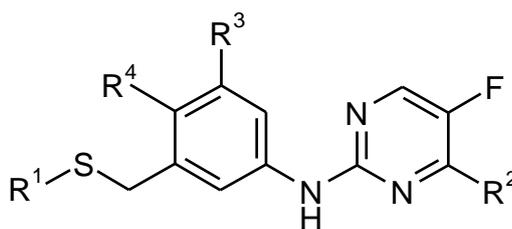


- 10 en la que R¹, R², R³, y R⁴ son como se definen para el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se oxidan con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula C₁-C₂-C(O)-alquilo C₁-C₂ como disolvente, luego, si el grupo trifluoroacetilo presente en los compuestos de fórmula (22) no ha sido separado durante el procedimiento de oxidación mencionado, se retira dicho grupo trifluoroacetilo por tratamiento del intermedio resultante con una base adecuada en un disolvente alcohólico, para dar compuestos de la
- 15 fórmula (I), en la que R⁵ es hidrógeno, y en la que los compuestos resultantes (las sulfoximinas de fórmula (6)) opcionalmente se convierten, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

- 20 La invención además se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (22) de acuerdo con la presente invención



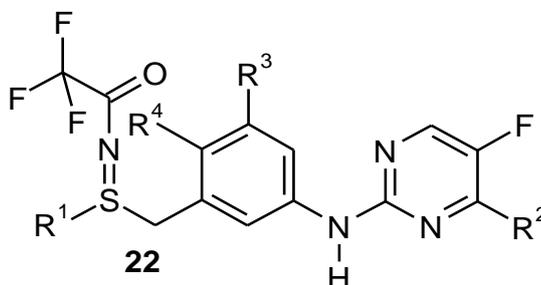
procedimiento en el que los compuestos de fórmula (14)



14

5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se hacen reaccionar con trifluoroacetamida en presencia de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en un éter cíclico como disolvente, dando así compuestos de fórmula (22) y los compuestos resultantes opcionalmente se hacen reaccionar, de ser apropiado, con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales de los mismos.

La presente invención además hace referencia a compuestos de fórmula general (22)



22

10 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención de acuerdo con la fórmula general (I), y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos de los mismos.

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

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

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

20 La actividad farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse a través de su acción como inhibidores de la CDK9. Por ende, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos son útiles como inhibidores de la CDK9. Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una potencia particularmente elevada en el contexto de la inhibición de la actividad de la CDK9 (lo cual puede demostrarse a través del valor reducido de su CI₅₀ sobre el complejo de la CDK9 y la ciclina T1, que puede determinarse con un ensayo apropiado).

25 En el contexto de la presente invención, el valor de la CI₅₀ con relación a la CDK9 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección correspondiente. Preferentemente, este valor se determina de acuerdo con el procedimiento 1a (que es un ensayo para determinar la actividad de una quinasa sobre la CDK9/ciclina T1), que se describe en la sección Materiales y Procedimientos a continuación.

30 Sorprendentemente, fue posible comprobar que los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos pueden inhibir selectivamente la CDK9, particularmente con relación a otras quinatas de proteínas dependientes de ciclinas, preferentemente en comparación con la CDK2. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y sus enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos y sales de los solvatos, son particularmente útiles como inhibidores selectivos de la CDK9.

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

35 En el contexto de la presente invención, el valor de la CI₅₀ sobre la CDK2 puede determinarse con los procedimientos que se describen en la sección Procedimiento a continuación. Preferentemente, este valor se

determina de acuerdo con el Procedimiento 2 ("ensayo quinasa CDK2/ciclina E"), que se describe en la sección Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, en comparación a los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula general (I) muestran una potencia sorprendentemente alta para inhibir la actividad de CDK9 a concentraciones altas de ATP, que es demostrado por su bajo valor de CI_{50} en el ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en ATP alto. Por lo tanto, estos compuestos tienen una menor probabilidad de ser desplazado por competición del bolsillo de unión de ATP de la quinasa CDK9/CycT1 debido a la alta concentración intracelular de ATP (R. Copeland y col., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). De acuerdo a esta propiedad los compuestos de la presente invención particularmente tienen la capacidad de inhibir CDK9/CycT1 dentro de las células durante un período más largo de tiempo en comparación los clásicos inhibidores de quinasa competitivos de ATP. Esto aumenta la eficacia de la célula antitumoral a concentraciones séricas en disminución mediada por depuración farmacocinética del inhibidor después de la dosificación de un paciente o un animal.

En el contexto de la presente invención, el valor de CI_{50} respecto a CDK9 a concentraciones altas de ATP puede determinarse por los procedimientos descritos en la sección procedimiento a continuación. Preferentemente, se determina de acuerdo al Procedimiento 1b ("ensayo de quinasa CDK9/CycT1 en alto ATP") como se describe en la sección Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) muestran una actividad antiproliferativa mejorada en líneas celulares tumorales tal como HeLa en comparación a los inhibidores de CDK9 descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la actividad antiproliferativa en líneas celulares tumorales tal como HeLa preferentemente se determina de acuerdo al Procedimiento 3. ("ensayo de proliferación") descrito en la sección Materiales y Procedimientos a continuación.

Adicionalmente, los compuestos preferidos de la presente invención de acuerdo a la fórmula (I) no muestran inhibición significativa de la anhidrasa carbónica-1 o -2 (valores de CI_{50} mayores de 10 μ M) y por lo tanto muestran un perfil de efecto secundario mejorado en comparación a aquellos inhibidores de CDK descritos en la técnica anterior que contienen un grupo sulfonamida, el cual inhibe la anhidrasa carbónica-1 o -2. En el contexto de la presente invención, la inhibición de la anhidrasa carbónica-1 y -2 preferentemente se determina de acuerdo al procedimiento 4. ("ensayo de anhidrasa carbónica") descrito en sección Materiales y Procedimientos a continuación.

Además, los compuestos preferidos de la presente invención muestran alta estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata, y una larga vida media terminal tras la administración intravenosa en ratas *in vivo*, de manera que muestra un perfil farmacocinético superior en comparación con los compuestos descritos en la técnica anterior. En el contexto de la presente invención, la estabilidad metabólica en hepatocitos de rata y la larga vida media terminal tras la administración intravenosa en ratas *in vivo* preferentemente se determina de acuerdo con los procedimientos 5 y 6, respectivamente, descritos en la sección de Materiales y Procedimientos a continuación.

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

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

El término "tratamiento" o "tratamiento" tal como se indica a lo largo de este documento se usa convencionalmente, por ejemplo, el tratamiento o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, aliviar, mejorar el estado de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Los términos "sujeto" y "paciente" incluyen los organismos que pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación o un trastorno asociado a una muerte celular programada (una apoptosis) reducida o insuficiente, y también abarcan aquellos organismos que podrían beneficiarse con la administración de un compuesto de acuerdo con la invención. Estos organismos pueden ser seres humanos o animales no humanos. En particular, los sujetos humanos pueden padecer un trastorno relacionado con la proliferación de las células o un estado asociado como los que se describen en el presente documento o bien pueden hallarse en riesgo de contraerlo. El término "animales no humanos" abarca los vertebrados, por ejemplo, los animales mamíferos, tales como los primates no humanos, las ovejas, las vacas, los perros, los gatos y los roedores, por ejemplo, los ratones, así como los animales no mamíferos, tales como las aves, particularmente los pollos, los anfibios, los reptiles y otros.

La expresión "trastornos relacionados con la CDK9 o mediados por ella" incluirá enfermedades que están asociadas a la actividad de la CDK9 o aquellas enfermedades en las que participa la actividad de la CDK9, lo que abarca, por ejemplo, la hiperactividad de la CDK9, así como las afecciones que puedan estar presentes en combinación con estas enfermedades. Los ejemplos los trastornos que están relacionados con la CDK9 o que están mediados por ella abarcan los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de

mutaciones en los genes que regulan la actividad de la CDK9, tales como LARP7, los genes de las proteínas HEXIM1 y 2 o el ARNnp 7sk, los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de la CDK9/ciclina T y la ARN polimerasa II por proteínas de origen viral, tales como la proteína Tat del VIH o la proteína Tax del HTLV, y los trastornos que son el resultado de una actividad incrementada de la CDK9 como consecuencia de la activación de diversas vías de señalización mitogénicas.

La expresión "hiperactividad de la CDK9" hace referencia a una actividad enzimática de la CDK9 que se encuentra incrementada en comparación con la de las células normales no enfermas. También puede hacer referencia a una actividad de la CDK9 incrementada que da como resultado una proliferación indeseable de las células o una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Esta hiperactividad puede originarse en diversas mutaciones que provocan una activación constitutiva de la CDK9.

La expresión "trastorno hiperproliferativo" incluye aquellos trastornos en los que hay una proliferación indeseable o descontrolada de las células, lo que incluye aquellos trastornos en los que hay una muerte programada de las células (una apoptosis) reducida o insuficiente. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir, bloquear, reducir, disminuir o controlar (entre otras acciones) la división de las células y/o para producir la apoptosis. Un procedimiento posible puede comprender administrarle al sujeto que lo necesita, que puede ser un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención o de una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de éste, que sea eficaz para tratar o prevenir el trastorno.

En el contexto de esta invención, los trastornos hiperproliferativos incluyen, sin limitaciones, la psoriasis, los queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, la endometriosis, los trastornos en el esqueleto, los trastornos relacionados con la angiogénesis o con la proliferación de los vasos sanguíneos, la hipertensión pulmonar, los trastornos fibróticos, los trastornos asociados a la proliferación de las células del mesangio, los pólipos en el colon, la enfermedad poliquística de los riñones, la hiperplasia benigna de la próstata (BPH) y los tumores sólidos, tales como el cáncer de mama, el cáncer del tracto respiratorio, el cáncer de cerebro, el cáncer de los órganos reproductivos, el cáncer del tracto digestivo, el cáncer del tracto urinario, el cáncer de los ojos, el cáncer de hígado, el cáncer de piel, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de tiroides, el cáncer de paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también abarcan los linfomas, los sarcomas y las leucemias.

Los ejemplos de cánceres de mama incluyen, sin limitaciones, los carcinomas invasivos de los conductos, los carcinomas invasivos de los lóbulos, los carcinomas *in situ* de los conductos, los carcinomas *in situ* de los lóbulos y los carcinomas en las mamas de los caninos o de los felinos.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, los carcinomas de las células pulmonares pequeñas o no pequeñas, así como los adenomas bronquiales, los blastomas pleuropulmonares y los mesoteliomas. Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones, los gliomas en el tallo cerebral o en el hipotálamo, los astrocitomas cerebelares o cerebrales, los glioblastomas, los meduloblastomas, los ependimomas y los tumores en el neuroectodermo o en la glándula pineal.

Los tumores en los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de próstata y el cáncer de testículo. Los tumores en los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, el cáncer de endometrio, el cáncer de cuello uterino, de ovario, de vagina, de vulva, así como los sarcomas del útero.

Los tumores en el tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, el cáncer de ano, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, de estómago, de páncreas, de recto, del intestino delgado, de las glándulas salivales, los adenocarcinomas en las glándulas anales y los tumores en los mastocitos.

Los tumores en el tracto urinario incluyen, sin limitaciones, el cáncer de vejiga, de pene, de riñón, de la pelvis renal, de uréter, de uretra y de papilares hereditarios y esporádicos en los riñones.

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

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, sin limitaciones, los carcinomas hepatocelulares (los carcinomas en las células del hígado, que pueden presentar o no variantes fibrolamelares), los colangiocarcinomas (que son carcinomas en los conductos biliares del hígado) y los colangiocarcinomas hepatocelulares mixtos.

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

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

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

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

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

15 Otras afecciones en los seres humanos o en otros mamíferos que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención incluyen el desarrollo de tumores, la retinopatía, lo que abarca la retinopatía diabética, la oclusión isquémica de las venas de la retina, la retinopatía de la premadurez y la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumática, la psoriasis y los trastornos bulbosos asociados a la formación de ampollas subepidérmicas, lo que abarca el penfigoide bulboso, el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme.

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

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

25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina estable, la angina inestable, la angina de pecho, el edema angioneurótico, la estenosis en la válvula aórtica, los aneurismas aórticos, las arritmias, la displasia arritmogénica en el ventrículo derecho, la arteriosclerosis, las deformaciones arteriovenosas, la fibrilación atrial, el síndrome de Behcet, la bradicardia, las oclusiones cardíacas, la cardiomiopatia, la cardiomiopatia congestiva, la cardiomiopatia hipertrófica, la cardiomiopatia restrictiva, la estenosis en la carótida, las hemorragias en el cerebro, el síndrome de Churg-Strauss, la diabetes, la anomalía de Ebstein, el complejo de Eisenmenger, las embolias debidas al colesterol, la endocarditis de origen bacteriano, la displasia fibromuscular, los defectos congénitos en el corazón, las enfermedades en el corazón, la insuficiencia cardíaca congestiva, las enfermedades en las válvulas del corazón, los ataques cardíacos, los hematomas epidurales, los hematomas subdurales, la enfermedad de Hippel-Lindau, la hiperemia, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el síndrome hipoplásico en el ventrículo izquierdo del corazón, la hipotensión, la claudicación intermitente, la enfermedad isquémica del corazón, el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, el síndrome medular lateral, el prolapso de la válvula mitral con un intervalo QT largo, la enfermedad de Moyamoya, el síndrome de los nodos linfáticos mucocutáneos, el infarto de miocardio, las isquemias en el miocardio, la miocarditis, la pericarditis, las enfermedades en los vasos periféricos, la flebitis, la poliarteritis nodosa, la atresia pulmonar, la enfermedad de Raynaud, el síndrome de Sneddon, la estenosis, el síndrome de la vena cava superior, el síndrome X, la taquicardia, la arteritis de Takayasu, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, la telangiectasia, la arteritis temporal, la tetralogía de Fallot, la tromboangiitis obliterante, la trombosis, la tromboembolia, la atresia en la válvula tricúspide, las várices en las venas, las enfermedades en los vasos, la vasculitis, el vasoespasmo, la fibrilación ventricular, el síndrome de Williams, las úlceras en las piernas, las trombosis en las venas profundas o el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

45 Se prefiere la hipertrofia cardíaca, la enfermedad cardíaca congénita que afecta a los adultos, los aneurismas, la angina, la angina de pecho, las arritmias, las enfermedades cardiovasculares, las cardiomiopatías, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la hipertensión pulmonar, los desarrollos hipertróficos, la restenosis, la estenosis, la trombosis o la arteriosclerosis.

50 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular de los trastornos mencionados anteriormente. Un aspecto de la presente invención es el uso de [(3-{{4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il}amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfanilideno]carbamato de etilo racémico para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

55 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo a la invención para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, en particular carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mieloide aguda.

60 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de 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. Un aspecto de la presente invención es el uso de [(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]carbamato de etilo racémico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

- 5 Un objeto preferido de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mielóide aguda. Un aspecto de la presente invención es el uso de [(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfanilideno]carbamato de etilo racémico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, especialmente carcinomas de pulmón a células no pequeñas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata humano independiente de hormonas, carcinomas cervicales, que incluye carcinomas cervicales humanos resistentes a multifármacos, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias, especialmente leucemia mielóide aguda.
- 10
- 15 Otro aspecto de la presente invención se relaciona con combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula general (I), junto con al menos uno o más principios activos adicionales.

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

20

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" hace referencia a una formulación galénica que comprende al menos un agente con actividad farmacéutica combinado con al menos un ingrediente adicional, un vehículo, un diluyente y/o un disolvente.

25

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

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

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

40

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

45

- Los agentes alquilantes incluyen, sin limitaciones, los N-óxidos de mostazas de nitrógeno, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el tiotepa, la ranimustina, la nimustina, la temozolomida, la altretamina, la apaziquona, la brostalicina, la bendamustina, la carmustina, la estramustina, la fotemustina, la glufosfamida, la mafosfamida, la bendamustina y el mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, sin limitaciones, el cisplatino, el carboplatino, el eptaplatino, el lobaplatino, el nedaplatino, el oxaliplatino y el satraplatino.
 - Los antimetabolitos incluyen, sin limitaciones, el metotrexato, los ribósidos de 6-mercaptopurinas, la mercaptopurina, el 5-fluorouracilo, que puede usarse solo o en combinación con leucovorina, el tegafur, la doxifluridina, el carmofur, la citarabina, el octofosfato de citarabina, la enocitabina, la gemcitabina, la fludarabina, la 5-azacitidina, la capecitabina, la cladribina, la clofarabina, la decitabina, la eflornitina, la etinilcicidina, el arabinósido de citosina, la hidroxurea, el melfalán, la nelarabina, el nolatrexed, la ocfosita, el premetrexed de sodio, la pentostatina, el pelitrexol, el raltitrexed, la triapina, el trimetrexato, la vidarabina, la vincristina y la
- 50
- 55

- vinorelbina.
- Los agentes que pueden usarse en las terapias hormonales incluyen, sin limitaciones, el exemestano, el lupron, el anastrozol, el doxercalciferol, el fadrozol, el formestano, los inhibidores de la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1, los inhibidores de la 17-alfa hidroxilasa/17,20 liasa, tales como el acetato de abiraterona, los inhibidores de la 5-alfa reductasa, tales como el finasteride y el epristeride, los antiestrógenos, tales como el citrato de tamoxifeno y el fulvestrant, el trelstar, el toremifeno, el raloxifeno, el lasofoxifeno, el letrozol, los antiandrógenos, tales como la bicalutamida, la flutamida, la mifepristona, la nilutamida y el casodex, las antiprogesteronas y las combinaciones de éstos.
 - Las sustancias antitumorales de origen vegetal incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la mitosis, por ejemplo, las epotilonas, tales como la sagopilona, la ixabepilona o la epotilona B, la vinblastina, la vinflunina, el docetaxel y el paclitaxel.
 - Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen, sin limitaciones, la aclarubicina, la doxorubicina, el amonafide, el belotecano, la camptotecina, la 10-hidroxycamptotecina, la 9-aminocamptotecina, el diflomotecano, el irinotecano, el topotecano, la edotecarina, la epimbicina, el etopósido, el exatecano, el gimatecano, el lurtotecano, la mitoxantrona, la pirambicina, la pixantrona, el rubitecano, el sobuzoxano, el taflupósido y las combinaciones de éstos.
 - Los agentes que actúan sobre el sistema inmune incluyen los interferones, tales como el interferón alfa, el interferón alfa-2a, el interferón alfa-2b, el interferón beta, el interferón gamma-1a y el interferón gamma-n1, y otros agentes para potenciar el sistema inmune, tales como L19-IL2 y otros derivados de la IL2, el filgrastim, el lentinano, el sizofilano, TeraCys, el ubenimex, la aldesleuquina, el alemtuzumab, BAM-002, la dacarbazina, el daclizumab, la denileuquina, el gemtuzumab, la ozogamicina, el ibritumomab, el imiquimod, el lenograstim, la vacuna contra los melanomas (Corixa), la vacuna contra los melanomas de Merial, el molgramostim, el sargramostim, la tasonermina, la tecleruquina, la timalasina, el tositumomab, la vimlizina, el epratuzumab, el mitumomab, el oregovomab, el pentumomab y Provenge; vacuna melanoma Merial
 - Los modificadores de las respuestas biológicas abarcan aquellos agentes con los cuales pueden modificarse los mecanismos de defensa de los organismos vivos y aquellos agentes con los cuales pueden modificarse parámetros biológicos como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células que constituyen los tejidos, en cuyo caso pueden conferirles actividad antitumoral. Estos agentes incluyen, por ejemplo, la krestina, el lentinano, el sizofirano, el picibanil, ProMune y el ubenimex.
 - Los compuestos antiangiogénicos incluyen, sin limitaciones, la acitretina, el aflibercept, la angiostatina, la aplidina, el asentar, el axitinib, la recentina, el bevacizumab, el brivanib, el alaninat, el cilengtide, la combretastatina, DAST, la endostatina, el fenretinide, la halofuginona, el pazopanib, el ranibizumab, el rebimastat, el removab, el revlimid, el sorafenib, el vatalanib, la escualamina, el sunitinib, el telatinib, la talidomida, la ukraina y la vitaxina.
 - Los anticuerpos incluyen, sin limitaciones, el trastuzumab, el cetuximab, el bevacizumab, el rituximab, el ticilimumab, el ipilimumab, el lumiliximab, el catumaxomab, el atacicept, el oregovomab y el alemtuzumab.
 - Los inhibidores del VEGF incluyen, por ejemplo, el sorafenib, DAST, el bevacizumab, el sunitinib, la recentina, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el brivanib, el alaninato, el vatalanib, el pazopanib, el ranibizumab y Palladia.
 - Los inhibidores del EGFR (HER1) tales como, por ejemplo, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib y Zactima.
 - Los inhibidores de HER2 tales como, por ejemplo, el lapatinib, el tratuzumab y el pertuzumab.
 - Los inhibidores de mTOR tales como, por ejemplo, el temsirolimus, el sirolimus, la rapamicina y el everolimus.
 - Inhibidores de c-Met;
 - Inhibidores de PI3K y de AKT;
 - Inhibidores de las CDK, tales como la roscovitina y el flavopiridol.
 - Los inhibidores de los puntos de verificación en el ensamblaje de los husos y los agentes antimitóticos dirigidos incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la PLK, los inhibidores de Aurora (por ejemplo, la hesperadina), los inhibidores de las quinasas que se encuentran en los puntos de verificación y los inhibidores de KSP.
 - Los inhibidores de HDAC tales como, por ejemplo, el panobinostat, el vorinostat, MS275, el belinostat y LBH589.
 - Inhibidores de HSP90 y de HSP70;
 - Inhibidores de los proteasomas, tales como el bortezomib y el carfilzomib.
 - Los inhibidores de las quinasas de serina y treonina incluyen, por ejemplo, los inhibidores de la MEK, tales como RDEA 119, y los inhibidores de Raf, tales como el sorafenib.
 - Los inhibidores de la farnesil transferasa incluyen, por ejemplo, el tipifarnib.
 - Los inhibidores de las quinasas de tirosina incluyen, por ejemplo, el dasatinib, el nilotibib, DAST, el bosutinib, el sorafenib, el bevacizumab, el sunitinib, AZD2171, el axitinib, el aflibercept, el telatinib, el mesilato de imatinib, el brivanib, el alaninato, el pazopanib, el ranibizumab, el vatalanib, el cetuximab, el panitumumab, el vectibix, el gefitinib, el erlotinib, el lapatinib, el tratuzumab, el pertuzumab, los inhibidores de c-Kit, Palladia y el masitinib.
 - Agonistas de los receptores de la vitamina D.
 - Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen, por ejemplo, el obatoclax, el oblimersen de sodio y el gosipol.
 - Los antagonistas del conjunto de receptores que participan en la diferenciación número 20 incluyen, por ejemplo, el rituximab.
 - Los inhibidores de la ribonucleótido reductasa tales como, por ejemplo, la gemcitabina.
 - Los agonistas del receptor de los ligandos que inducen apoptosis 1 incluyen, por ejemplo, el mapatumumab.

- Los antagonistas de los receptores de 5-hidroxitriptamina incluyen, por ejemplo, rEV598, el xaliprode, el clorhidrato de palonosetrona, el granisetron, el zindol y AB-1001.
- Los inhibidores de las integrinas incluyen los inhibidores de la integrina alfa 5-beta 1, tales como E7820, JSM 6425, el volociximab y la endostatina.
- 5 • Los antagonistas de los receptores de andrógenos que incluyen, por ejemplo, el decanoato de nandrolona, la fluoximesterona, Android, Prost-aid, la andromustina, la bicalutamida, la flutamida, la apo-ciproterona, la apo-flutamida, el acetato de clormadinona, Androcur, Tabi, el acetato de ciproterona y la nilutamida.
- Los inhibidores de la aromatasas tales como, por ejemplo, el anastrozol, el letrozol, la testolactona, el exemestano, la aminoglutetimida y el formestano.
- 10 • Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz.
- Otros agentes anticancerosos incluyen, por ejemplo, la alitretinoina, el ampligén, el atrasentán, el bexaroteno, el bortezomib, el bosentán, el calcitriol, el exisulind, la fotemustina, el ácido ibandronico, la miltefosina, la mitoxantrona, la l-asparaginasa, la procarbazona, la dacarbazina, la hidroxycarbamida, la pegaspargasa, la pentostatina, el tazaroteno, el velcade, el nitrato de galio, la alcanfosfamida, la darinaparsina y la tretinoína.
- 15 Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse en el tratamiento del cáncer en combinación con terapia de radiación y/o intervenciones quirúrgicas.

Generalmente, el uso de los agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con los compuestos o las composiciones de la presente invención servirán para:

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

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

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

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

Cuando se recurre a una administración oral, pueden emplearse formas de administración como las que se describen en los antecedentes técnicos, con las cuales los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse rápidamente, de manera directa y/o en formas modificadas. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas cristalinas, amorfas y/o disueltas, por ejemplo, en forma de tabletas, que pueden descomponerse rápidamente en la cavidad oral (donde las tabletas pueden estar recubiertas o no, y donde los recubrimientos pueden ser recubrimientos entéricos, con los cuales puede efectuarse una administración demorada o pueden ser recubrimientos insolubles, con los cuales puede controlarse la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención), películas, que pueden estar combinadas con obleas o liofilizados, cápsulas (que pueden ser cápsulas de gelatina duras o blandas), comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

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

Ejemplos adecuados para las otras rutas de administración, son formas farmacéuticas para la inhalación, los

5 inhaladores y los nebulizadores, que pueden usarse en la administración por inhalación, las gotas, las soluciones y las atomizaciones, que pueden usarse en la administración por vía nasal, las tabletas, las películas, las obleas y las cápsulas, que pueden usarse en la administración por vía lingual, sublingual o bucal, los supositorios, que pueden usarse en la administración por vía rectal, las preparaciones que pueden administrarse por vía ocular o por vía ótica, las cápsulas que pueden administrarse por vía vaginal, las suspensiones acuosas, por ejemplo, las lociones o las mezclas agitadas, las suspensiones lipofílicas, los ungüentos, las cremas, los sistemas terapéuticos transdérmicos, que incluyen los yesos, la leche, las pastas, las espumas, los polvos, los implantes o estents.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse en las formas de administración que se mencionaron con anterioridad. Para prepararlos, es posible mezclarlos con coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. Estos coadyuvantes incluyen, entre otros, los vehículos (por ejemplo, la celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), los disolventes (por ejemplo, los polietilenglicoles líquidos), los emulsionantes, los dispersantes o los agentes humectantes (por ejemplo, el dodecil sulfato de sodio o el oleato de polioxisorbitan), los aglutinantes (por ejemplo, la polivinilpirrolidona), los polímeros sintéticos o naturales (por ejemplo, la albúmina), los estabilizadores (por ejemplo, los antioxidantes, tales como el ácido ascórbico), los colorantes (por ejemplo, los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro) y los agentes para enmascarar el sabor y/o el aroma.

15 La presente invención también proporciona medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente en combinación con uno o más coadyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, y su uso en las aplicaciones que se enumeraron con anterioridad.

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

25 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de acuerdo con la invención, que pueden presentar la fórmula general (I), y/o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, para lo cual puede recurrirse a procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia.

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

Materiales y Procedimientos

35 Los valores porcentuales en los siguientes ensayos y los ejemplos son porcentajes en peso, a menos que se indique lo contrario; partes son partes en peso. Las proporciones entre los disolventes, las proporciones de las diluciones y los datos relacionados con la concentración de las soluciones que solamente comprenden líquidos se basan en el volumen.

Los ejemplos se analizaron en ensayos biológicos específicos, en una o más ocasiones. Cuando se los sometió a más de un análisis, los datos informados son los valores promedio o los valores de la mediana, en el que

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

45 Los compuestos de los ejemplos fueron sintetizados en una o más ocasiones. Cuando se los sintetizó más de una vez, los datos de los ensayos biológicos son los valores promedio o los valores de la mediana, que se calcularon sobre la base de los datos que se obtuvieron cuando se analizó cada lote de compuestos.

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

50 1a. Ensayo quinasa con la CDK9/ciclina T1

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

55 Se adquirió una CDK9 y una ciclina T1 humanas completas y marcadas con His, que habían sido expresadas en células de insectos y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con Ni-NTA, en Invitrogen (cat. n.º PV4131). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-

YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania). En el ensayo, con una pipeta se colocaron 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con volúmenes reducidos (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), donde también se agregaron 2 µl de una solución del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 en un amortiguador acuoso para el ensayo (que comprendió Tris/HCl 50 mM, pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotretitol 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01% (volumen en volumen) de Nonidet-P40, de Sigma). La mezcla se incubó a 22°C durante 15 minutos para permitir que ocurriera la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción con la quinasa. Después, la reacción con la quinasa se inició agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 10 µM) y el sustrato (1,25 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo. La mezcla resultante se incubó a una temperatura de 22°C durante un período de 25 minutos. La concentración del complejo de la CDK9 y la ciclina T1 se ajustó sobre la base de la actividad del lote de enzimas, y fue apropiada para mantener un intervalo lineal en el ensayo. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 1 µg/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución de los reactivos de terminación para la TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077) en una solución acuosa de EDTA (con EDTA 100 mM y 0,2% (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES/NaOH 100 mM, pH 7,0).

La mezcla resultante se incubó a 22°C durante 1 h para permitir que se formara un complejo con el péptido biotinilado fosforilado y los reactivos de terminación. Después, la cantidad del sustrato fosforilado se determinó midiendo la transferencia de energía de resonancia desde el quelado con Eu hasta la estreptavidina-XL. Se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de aplicar una excitación a 350 nm en un lector de TR-FRET, por ejemplo, en un lector Rubystar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o en un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se tomó la proporción entre las emisiones a 665 nm y a 622 nm como la medida de la cantidad del sustrato fosforilado. Los datos fueron sometidos a una normalización sobre la base de la reacción que comprendió las enzimas pero no los inhibidores, que representó una inhibición de 0%, y sobre la base de la reacción que comprendió todos los otros componentes pero no la enzima, que representó una inhibición de 100%. Usualmente, los compuestos de prueba fueron analizados en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes en el intervalo de entre 20 µM y 0,1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; la serie de diluciones fue preparada por separado, antes del ensayo, con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, a través de diluciones en serie de 1 en 3,4), con cada concentración por duplicado. Los valores de la CI₅₀ se determinaron a través de un ajuste de 4 parámetros usando software local.

35 **1b. Ensayo de quinasa con ATP elevado con la CDK9/CycT1**

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

Se compraron CDK9 y CycT1 humanas de longitud completa recombinantes marcadas con His, expresadas en células de insecto y purificadas por cromatografía de afinidad a Ni-NTA, en Invitrogen (Cat. No PV4131). Como sustrato para la reacción de la quinasa se usó el péptido biotinilado biotin-Ttds-YISPLKSPYKISEG (extremo C terminal forma amida) el cual se compró por ejemplo de la compañía JERINI peptide technologies (Berlín, Alemania). Para el ensayo se cargaron con pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa para microtitulación de 384 cavidades de volumen reducido negras (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de CDK9/CycT1 en solución amortiguadora de ensayo acuosa [Tris/HCl 50 mM pH 8,0, MgCl₂ 10 mM, ditiotretitol 1,0 mM, orto-vanadato de sodio 1,0 mM, Nonidet-P40 0,01% (volumen en volumen) (Sigma)] y la mezcla se incubó durante 15 minutos a 22 °C para permitir la unión preliminar de los compuestos de prueba a la enzima antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa por el agregado de 3 µl de una solución de adenosina-tri-fosfato (ATP, 3,3 mM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 2 mM) y sustrato (1,67 µM, lo que en el volumen del ensayo, 5 µl, representó una concentración de 1 µM) en la solución amortiguadora de ensayo y se incubó la mezcla resultante durante un tiempo de reacción de 25 minutos a 22 °C. La concentración de CDK9/CycT1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima y se eligió apropiada para tener el ensayo en el intervalo lineal, las concentraciones típicas estuvieron en el intervalo de 0,5 µg/ml. La reacción se detuvo por el agregado de 5 µl de una solución de reactivos de detección de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM de BD Pharmingen [n.º 558389] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 1,2 nM [Perkin-Elmer, no. de producto AD0077]) en una solución acuosa de EDTA (EDTA 100 mM, albúmina sérica bovina 0,2 % (peso en volumen) en 100 mM 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 por medida de la transferencia de energía de resonancia del Quelado con Eu a la estreptavidina-XL. Por lo tanto, las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 350 nm se midieron en un lector de HTRF, por ejemplo

un Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de las emisiones a 665 nm y a 622 nm se tomó como la medida para la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente los compuestos de prueba se ensayaron en la misma placa para microtitulación en 11 concentraciones diferentes en el intervalo entre 20 μ M y 0,1 nM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,51 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, series de diluciones preparadas separadamente antes del ensayo en el nivel de soluciones concentradas 100 veces en DMSO por diluciones seriales de 1:3,4) en valores duplicados para cada concentración y se calcularon los valores de CI_{50} por ajuste de 4 parámetros usando un programa de computación propio.

2. Ensayo quinasa con la CDK2/ciclina E

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

Se adquirieron proteínas de fusión recombinantes que comprendían la GST y la CDK2 humana y la GST y la ciclina E humana, que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y purificadas por medio de una cromatografía de afinidad con glutatión y sefarosa, en ProQinase GmbH (Friburgo, Alemania). Como sustrato para la reacción con la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

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

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

3. Ensayo de la proliferación

Se plaquearon células tumorales cultivadas (HeLa, células de tumor cervical humano, ATCC CCL-2; NCI-H460, células de carcinoma de pulmón a células no pequeñas, ATCC HTB-177; A2780, células de carcinoma de ovario humano, ECACC n.º 93112519; DU 145, células de carcinoma de próstata humano independiente de hormona, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, células de carcinoma cervical humano resistentes a multifármaco, EPO-GmbH Berlín; Caco-2, células de carcinoma colorrectal humano, ATCC HTB-37; B16F10, células de melanoma de ratón, ATCC CRL-6475) en una densidad de 5.000 células por cavidad (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3.000 células por cavidad (NCI-H460, HeLa), 2.500 células por cavidad (A2780), 1.500 células por cavidad (Caco-2) o 1.000 células por cavidad (B16F10) en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 200 μ l de sus respectivos medios de crecimiento suplementados con 10% de suero fetal bovino. Después de 24 horas, las células de una placa (la placa

equivalente a 0%) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción más adelante), mientras que el medio de las otras placas fue cambiado por un medio de cultivo fresco (200 μ l), al cual se agregaron las sustancias de prueba en diversas concentraciones (0 μ M y un intervalo de entre 0,001 y 10 μ M; la concentración final del disolvente, el dimetil sulfóxido, fue de 0,5%). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino, para lo cual las células se fijaron agregando 20 μ l/punto de medición de una solución de aldehído glutárico al 11%, a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100 μ l/punto de medición de una solución de violeta cristalino al 0,1% (con un pH de 3,0). Después de someter las células coloreadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100 μ l/punto de medición de una solución de ácido acético al 10%. La extinción se determinó por medios fotométricos, con una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiendo los valores medidos a una normalización en función de la extinción en la placa de control equivalente a 0% y la extinción en las células sin tratar (0 μ M), equivalente a 100%. Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria al 50% del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros.

Se sembraron células de leucemia mieloide aguda humana MOLM-13 no adherentes (DSMZ ACC 554) en una densidad de 5.000 células por cavidad en una placa para microtitulación de 96 cavidades en 100 μ L de medio de crecimiento suplementado con 10% de suero fetal bovino. Luego de 24 horas, se determinó la viabilidad celular de una placa (placa de punto cero) con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega), a la vez que se agregaron 50 μ l de medio conteniendo el compuesto de prueba a las cavidades de las otras placas (concentraciones finales en el intervalo entre 0,001 y 10 μ M y controles de DMSO; la concentración final del disolvente dimetilsulfóxido fue 0,5%). Se evaluó la viabilidad celular después de una exposición de 72 horas con el ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell Titre-Glo (Promega). Los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria al 50% del efecto máximo) se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros de datos de medida que fueron normalizados a células tratadas con vehículo (DMSO) (=100%) y lecturas de medidas tomadas inmediatamente antes de la exposición al compuesto (=0%).

4. Ensayo de anhidrasa carbónica

El principio del ensayo se basa en la hidrólisis de 4-nitrofenil acetato por la anhidrasa carbónica (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), con subsiguiente determinación fotométrica del producto marcador 4-nitrofenolato a 400 nm por medio de un fotómetro espectral de 96 canales.

Se pipetearon 2 μ l de los compuestos de prueba, disueltos en DMSO (100 veces la concentración final), en un intervalo de concentración entre 0,03 y 10 μ mol/l (final), por cuadruplicado a los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Los pocillos que contenían el disolvente sin los compuestos de prueba se usaron como valores de referencia (1. Pocillos sin anhidrasa carbónica para corrección de la hidrólisis no enzimática del sustrato y 2. Pocillos con anhidrasa carbónica para la determinación de la actividad de la enzima no inhibida).

Se pipetearon 188 μ l de solución amortiguadora de ensayo (10 mmol/l de tris/HCl, pH 7,4, 80 mmol/l de NaCl), con o sin 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica 1 [=anhidrasa carbónica humana -1 (Sigma, n.ºC4396)] con el objeto de determinar la inhibición de anhidrasa carbónica-1 o 3 unidades/pocillo de anhidrasa carbónica-2 [= anhidrasa carbónica humana 2 (Sigma, n.ºC6165)] para medir la inhibición de la anhidrasa carbónica 2, en los pocillos de la placa de microtitulación. La reacción enzimática se largó con el agregado de 10 microlitros de la solución de sustrato (1 mmol/l de 4-nitrofenil acetato (Fluka n.º4602), disuelto en acetonitrilo anhidro (concentración final de sustrato: 50 μ mol/l). Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se midió la absorción por fotometría a una longitud de onda de 400 nm. La inhibición enzimática se calculó después de normalizar los valores medidos por la absorción de las reacciones en los pocillos sin enzima (= 100% de inhibición) y por la absorción de las reacciones en los pocillos con enzima no inhibida (= 0% de inhibición). Se determinaron los valores de CI_{50} por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa propio de la compañía.

5. Investigación de la estabilidad metabólica *in vitro* en hepatocitos de rata

Se aislaron hepatocitos de ratas Han Wistar utilizando un procedimiento de perfusión de 2 pasos. Después de la perfusión, el hígado se retiró cuidadosamente de la rata, se abrió la cápsula hepática y los hepatocitos se colocaron cuidadosamente en una caja de Petri con medio Williams E helado (obtenido de Sigma Aldrich Life Science, St Louis, MO). La suspensión de células resultante se filtró a través de una gasa estéril en tubos Falcon de 50 ml y se centrifugó a 50 x g durante 3 min a temperatura ambiente. El pélet de células se resuspendió in 30 ml de WME y se centrifugó 2 veces a través de un gradiente Percoll® a 100 x g. Los hepatocitos se lavaron nuevamente con medio Williams E (WMA) y se resuspendieron en medio que contiene 5% de suero fetal bovino (FCS, obtenido de Invitrogen, Auckland, NZ). La viabilidad celular se determinó por exclusión con azul Trypan.

Para el ensayo de estabilidad metabólica, se distribuyeron células hepáticas en WME que contiene 5% de FCS en viales de vidrio a una densidad de $1,0 \times 10^6$ células vivas/ml. El compuesto de prueba se añadió a una concentración final de 1 μ M. Durante la incubación, las suspensiones de hepatocitos eran agitadas de manera continua y se tomaron alícuotas a los 2, 8, 16, 30, 45 y 90 min, a las cuales se agregaron inmediatamente

volúmenes iguales de acetonitrilo frío. Las muestras se congelaron a -20 °C durante la noche, a continuación de lo cual se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm y el sobrenadante se analizó con un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección LCMS/EM.

5 La vida media de un compuesto de prueba se determinó a partir del gráfico de concentración-tiempo. Los valores de depuración intrínseca se calcularon a partir de la vida media junto con los parámetros adicionales de flujo sanguíneo en hígado, cantidad de células hepáticas *in vivo* e *in vitro*. La máxima biodisponibilidad oral ($F_{máx}$) se calculó usando los siguientes parámetros de escala: flujo de sangre de hígado (rata), 4.2 l/h/kg; peso específico de hígado, 32 g/kg de corporal de rata; células hepáticas *in vivo*, $1,1 \times 10^8$ células/g de hígado, células hepáticas *in vitro*, $0,5 \times 10^6$ /ml.

10 6. Farmacocinética *in vivo* en ratas

Para los experimentos de farmacocinética *in vivo*, los compuestos de prueba se administraron a ratas Wistar macho por vía intravenosa a dosis de entre 0,3 y 1 mg/kg, formulados como soluciones usando ya sea plasma de rata o solubilizantes tales como PEG400 en cantidades bien toleradas.

15 Para la farmacocinética después de la administración intravenosa, los compuestos de prueba se suministraron como un bolo i.v. y se tomaron muestras de sangre a los 2 min, 8 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h y 24 h después de administrar la dosis. Según la vida media esperada, se tomaron muestras adicionales en puntos de tiempo posteriores (por ejemplo, 48 h, 72 h). Se recolectó sangre en tubos con litio-heparina (Monovetten®, Sarstedt) y se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm. Se tomaron alícuotas de 100 µl del sobrenadante (plasma) y se hicieron precipitar por adición de 400 µl de acetonitrilo helado y se congelaron a -20 °C durante la noche. A continuación, las muestras se descongelaron y centrifugaron a 3000 rpm, a 4 °C durante 20 minutos. Las alícuotas de los sobrenadantes se tomaron para las pruebas analíticas usando un sistema de HPLC Agilent 1200 con detección por LCMS/EM. Los parámetros PK se calcularon mediante análisis no compartamental usando un software para cálculos de PK.

20 Parámetros PK derivados de los perfiles de concentración-tiempo después de i.v.: CLplasma: depuración total de plasma del compuesto de prueba (en l/kg/h); CLsangre: depuración total de plasma del compuesto de prueba: $CL_{plasma} \cdot C_p/C_b$ (en l/kg/h) donde C_p/C_b es la relación de las concentraciones en plasma y sangre; AUCnorm: área bajo la curva de concentración-tiempo desde $t = 0$ h hasta infinito (extrapolado) dividido por la dosis administrada (en $kg \cdot h/l$); $t_{1/2}$: vida media terminal (en h).

Ejemplos Preparativos

30 Síntesis de compuestos

La síntesis de los compuestos de acuerdo a la presente invención preferentemente se puede llevar a cabo de acuerdo a los esquemas 1 a 6 a continuación.

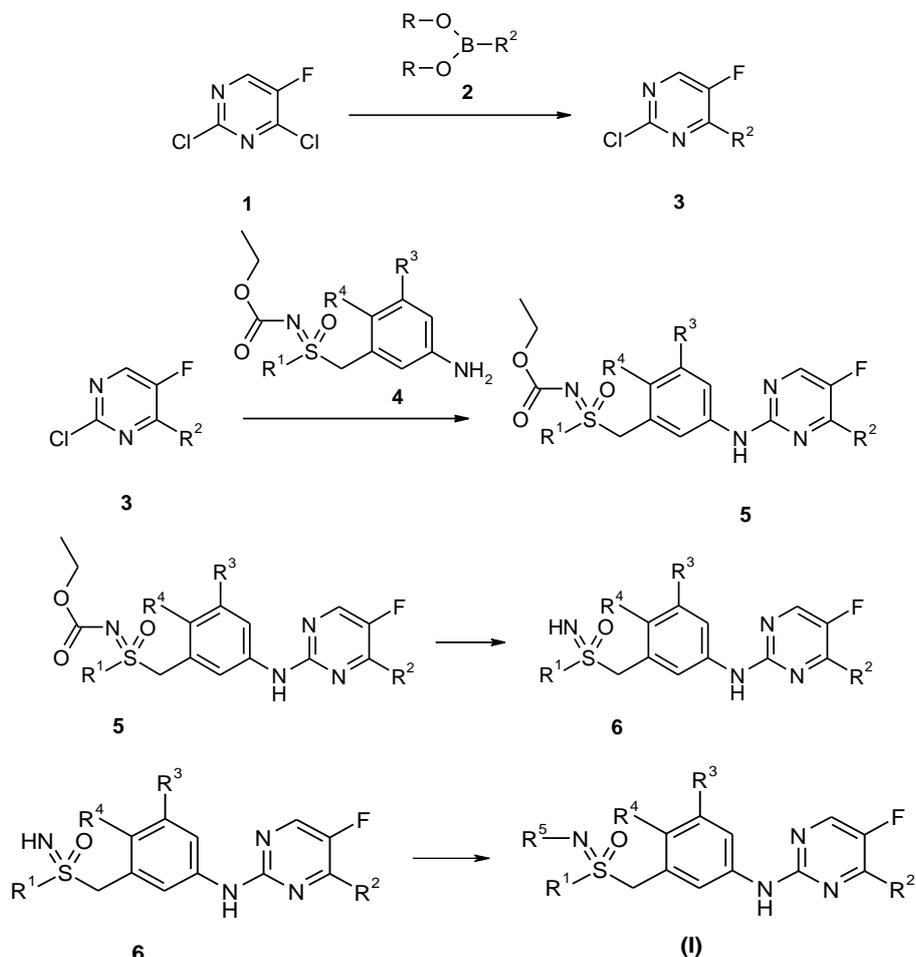
35 Además de dichas rutas que se describen más adelante, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos objeto, de acuerdo con el conocimiento común general de una persona con experiencia en el arte de la síntesis orgánica. El orden de las transformaciones que se ejemplifican en los siguientes Esquemas por lo tanto no tiene la intención de ser limitante, y los pasos de síntesis apropiados de los diferentes esquemas se pueden combinar para formar secuencias adicionales de síntesis. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y/o R^5 se puede conseguir antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, clivaje de grupos protectores, 40 reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, sustitución u otras reacciones conocidas por una persona con experiencia en el arte. Estas transformaciones incluyen a las que introducen una funcionalidad que permite otras interconversiones de sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y clivaje son bien conocidos por una persona con experiencia en el arte (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999).

45 Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes. Adicionalmente, es posible llevar a cabo dos o más pasos sucesivos sin llevar a cabo una purificación entre dichos pasos, por ejemplo, una reacción de "un recipiente", como es bien conocido por una persona con experiencia en el arte.

50 La geometría del grupo sulfoximina hace a los compuestos de fórmula general (I), incluidos sus dependientes (5), (6) y (16), quirales. La separación de las sulfoximinas racémicas en sus enantiómeros se puede conseguir mediante procedimientos conocidos por una persona con experiencia en el arte, preferentemente por medio de HPLC preparativa sobre fase estacionaria quiral.

El Esquema 1, en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, describe la preparación de compuestos de la fórmula general (I) a partir de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (n.º CAS 2927-71-1, **1**). Dicho material de partida (**1**) se hace reaccionar con un derivado de ácido borónico de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (3). El derivado de ácido borónico (2) puede ser un ácido borónico ($R = -H$) o un éster de ácido borónico, por ejemplo, su éster de isopropilo ($R = -CH(CH_3)_2$), preferentemente un éster derivado de pinacol en donde el intermedio ácido borónico forma un 2-aril-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$). Los ácidos borónicos y sus ésteres están disponibles comercialmente y son conocidos por los especialistas en la materia; véase, por ejemplo D.G. Hall, *Boronic Acids*,

2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo.



Esquema 1

La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo, por catalizadores de Pd (0) como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) [Pd(PPh₃)₄], tris(dibencilideneacetona)di-paladio (0) [Pd₂(dba)₃] o por catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], acetato de paladio (II) y trifenilfosfina o por dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio [Pd(dppf)Cl₂]. La reacción preferentemente se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, DME, THF o isopropanol con agua y en presencia de una base como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el intervalo entre temperatura ambiente (20 °C) y el punto de ebullición del disolvente. Además, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas por arriba del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. (véase: D.G. Hall, *Boronic Acids*, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias citadas en el mismo). La reacción preferentemente se completa después de 1 a 36 horas de tiempo de reacción.

En el segundo paso, un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (4) para dar el producto de acoplamiento cruzado de fórmula (5) correspondiente. Los compuestos de fórmula (5) pueden prepararse mediante una reacción de acoplamiento cruzado de C-N catalizada por Paladio (para una revisión sobre reacciones de acoplamiento cruzado C-N véase, por ejemplo: a) I. Jiang, S.I. Buchwald en '*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*', 2^o ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004).

Se prefiere el uso de precatalizadores de paladio adecuados basados en biarilmonfosfinas que son fácilmente activadas y aseguran la formación del complejo mono-ligado Pd(0) activo (véase, por ejemplo a) S.I. Buchwald y col., *J. Am. Chem.Soc.* 2008, 130, 6686; b) S.I. Buchwald y col., *J. Am. Chem.Soc.* 2008, 130, 13552). Las reacciones se llevan a cabo en presencia de una base débil a temperaturas elevadas (véase, por ejemplo: a) S.I. Buchwald y col., *Tet. Lett.* 2009, 50, 3672). Se da preferencia máxima al uso descrito en el presente documento de aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*tert*-butiléter, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y fosfato de potasio en tolueno y 1-metilpirrolidin-2-ona. Las reacciones

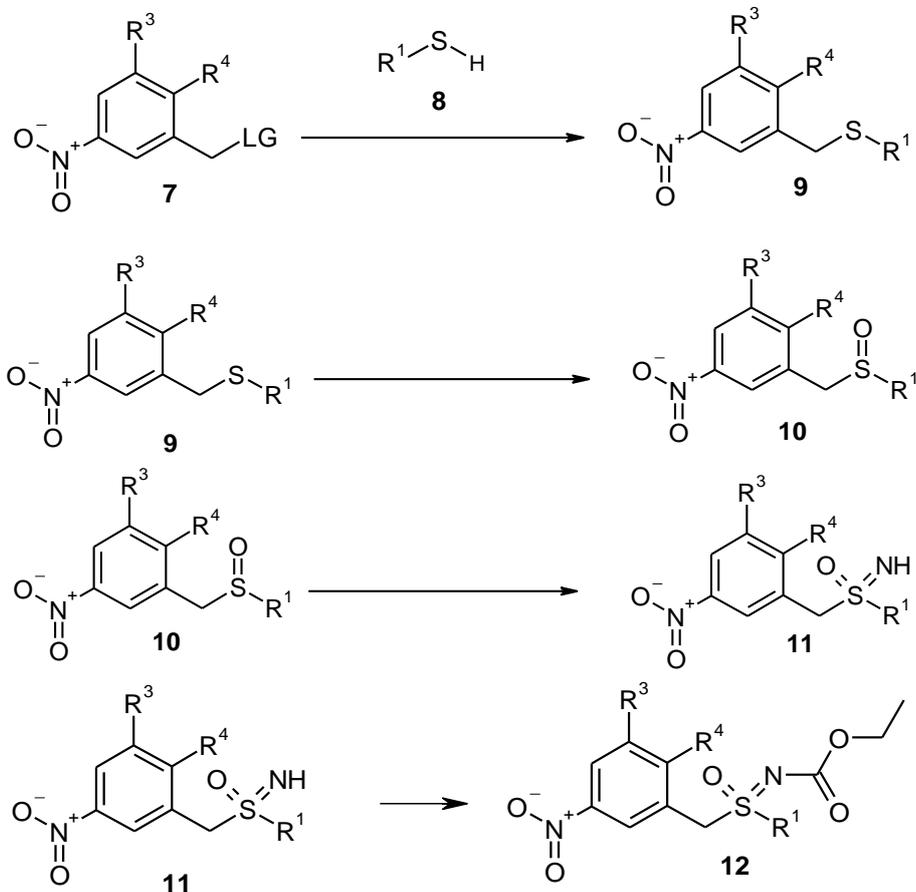
se llevan a cabo preferentemente en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C en un horno de microondas o en un baño de aceite.

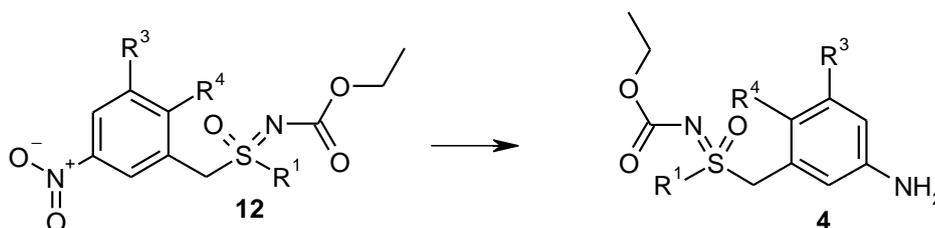
- 5 La desprotección de compuestos de fórmula (5), que constituye una dependencia de la fórmula general (I), proporciona las sulfoximinas N-desprotegidas correspondientes de fórmula (6), que también constituye una dependencia de la fórmula (I). La desprotección preferentemente se lleva a cabo con etanolato de sodio en etanol a 60 °C. (véase, por ejemplo: U. Lücking y col., WO2005/37800).

Las sulfoximinas N-desprotegidas de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar para dar derivados N-funcionalizados de fórmula (I). Existen múltiples procedimientos para la preparación de sulfoximinas N-funcionalizadas mediante funcionalización del nitrógeno del grupo sulfoximina:

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

- 25 Las anilinas de fórmula (4) pueden prepararse como se describe en el Esquema 2, en el que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, y en el que LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo:





Esquema 2

5 La reacción de compuestos de fórmula (7) adecuados con tioles de fórmula (8) adecuados en condiciones básicas proporciona los tioéteres de fórmula (9) correspondientes (véase, por ejemplo: Sammond y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3519). Los materiales de partida de las fórmulas (7) y (8) están disponibles comercialmente en gran variedad o pueden prepararse por procedimientos conocidos por los especialistas en la materia (por ejemplo, a partir de los alcoholes bencílicos correspondientes para los compuestos de fórmula (7)).

10 La oxidación de los tioéteres de fórmula (9) proporciona los sulfóxidos de fórmula (10) correspondientes. La oxidación puede llevarse a cabo de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: (a) M.H. Ali y col., *Síntesis* 1997, 764; (b) M.C. Carreno, *Chem. Rev.* 1995, 95, 1717; (c) I. Patel y col., *Org. Proc. Res. Dev.* 2002, 6, 225; (d) N. Khiar y col., *Chem. Rev.* 2003, 103, 3651). Se prefiere el uso descrito en el presente documento de ácido periódico y cloruro de hierro (III).

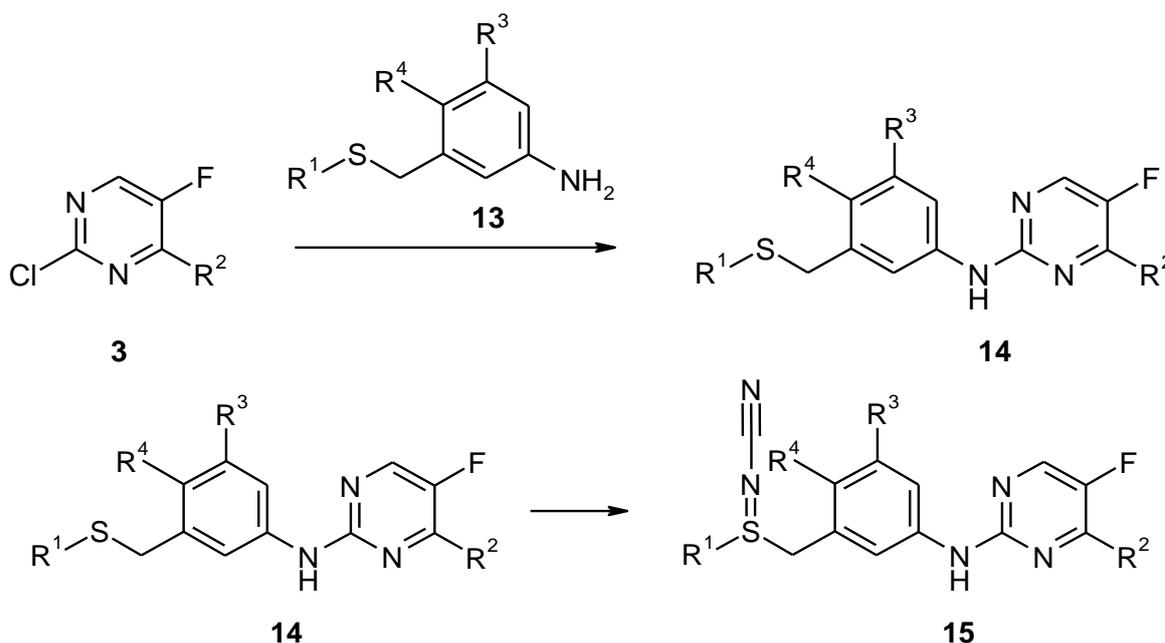
15 La iminación catalizada por rodio de los sulfóxidos de fórmula (10) seguida por desprotección proporciona las sulfoximinas *N*-desprotegidas correspondientes de fórmula (11) (véase, por ejemplo: Bolm y col., *Org. Lett.* 2004, 6, 1305).

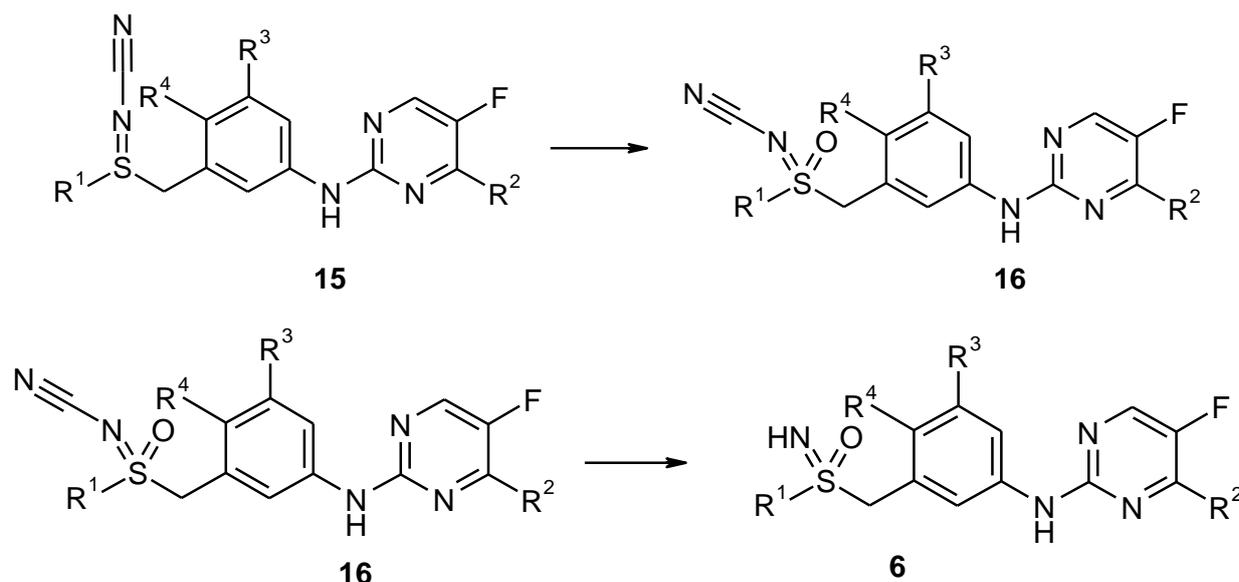
La introducción de un grupo protector adecuado conduce a sulfoximinas *N*-protegidas, como por ejemplo compuestos de fórmula (12) (véase, por ejemplo: Lücking y col., WO 2005/037800).

20 La reducción del grupo nitro finalmente proporciona las anilinas de fórmula (4) deseadas. La reducción puede llevarse a cabo de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: (a) Sammond y col.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3519; (b) R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, Nueva York, 1989, 411-415).

En el Esquema 3 se muestra una ruta de síntesis alternativa para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.

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

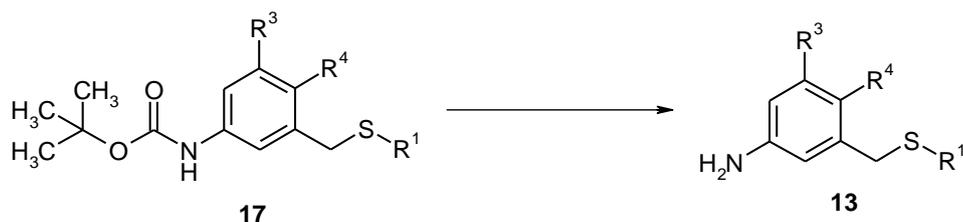




Esquema 3

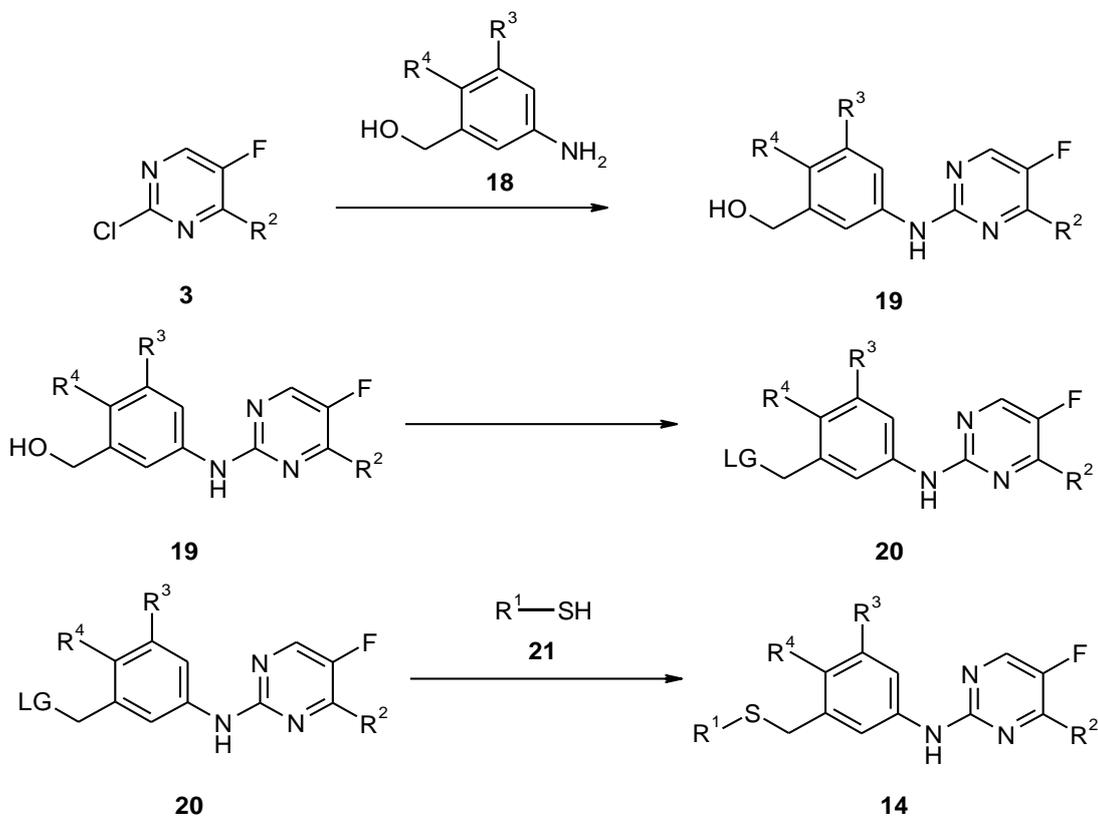
- Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en un alcohol como 1-butanol o en un disolvente inerte como DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de dichos disolventes en presencia de un ácido como cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencensulfónico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo 140 °C.
- De manera alternativa, pueden usarse reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio como se describe precedentemente en el contexto del Esquema 1.
- En el segundo paso, un compuesto de fórmula (14) se hace reaccionar con cianamida o cianamida hidrogenada de sodio, como fuente de nitrógeno para dar la N-cianosulfilimina de fórmula (15) correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo usando NBS y *tert*-butóxido de potasio en metanol a temperatura ambiente (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809). En lugar de NBS, puede usarse yodo o diacetato de yodobenceno (PhI(OAc)₂) (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) C. Bolm y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 4888; c) J.M. Babcock, US 2009/0023782). Se prefiere particularmente el uso descrito en el presente documento de diacetato de yodobenceno y un hidrocarburo alifático halogenado, preferentemente DCM, como disolvente. Un procedimiento alternativo también particularmente preferido es el uso descrito en el presente documento de cianamida hidrogenada de sodio como fuente de nitrógeno y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en un alcohol alifático de alquil C₁-C₄-OH, preferentemente metanol.
- Finalmente, la N-cianosulfilimina de fórmula (15) se oxida a la N-cianosulfoximina de fórmula (16) correspondiente, constituyendo otra dependencia de la de fórmula (I) en donde R⁵ es ciano. Existen múltiples procedimientos para la oxidación de N-cianosulfiliminas de fórmula (15) a N-cianosulfoximinas de fórmula (16) (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809; b) J.E.G. Kemp y col., Tet. Lett. 1979, 39, 3785; c) M.R. Loso y col., solicitud de patente de los Estados Unidos US2007/0203191; d) J.M. Babcock, solicitud de patente de los Estados Unidos US2009/0023782; e) C. Bolm y col., Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 309). La reacción puede llevarse a cabo usando una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂. Se da preferencia máxima al uso descrito en el presente documento de permanganato de potasio en acetona.
- Las N-cianosulfoximinas de fórmula (16) pueden convertirse a las sulfoximinas N-desprotegidas correspondientes de fórmula (6). La reacción preferentemente se lleva a cabo usando anhídrido trifluoroacético (TFAA) en DCM seguida por la reacción con carbonato de potasio en metanol (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., Org. Lett. 2007, 9, 3809).
- Las anilinas de fórmula (13) pueden prepararse como se describe en el Esquema 4, en el que R¹, R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención:



**Esquema 4**

La reducción del grupo nitro de un compuesto de fórmula (9), que puede prepararse como se muestra en el Esquema 2, proporciona las anilinas de fórmula (13) deseadas. La reducción puede llevarse a cabo de manera análoga a procedimientos conocidos (véase, por ejemplo: (a) Sammond y col.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519; (b) R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, Nueva York, 1989, 411-415). De manera alternativa, pueden usarse precursores apropiadamente N-protegidos como por ejemplo los derivados *tert*-butoxicarbonilo (Boc) respectivos de fórmula (17). Los grupos protectores para grupos amino presentes en los análogos y los procedimientos para su introducción y retirada son conocidos por los especialistas en la materia, véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en: Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley (1999). Más específicamente, los grupos protectores Boc como en los compuestos de fórmula (17) se eliminan fácilmente por exposición a reactivos ácidos, como por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente adecuado, como por ejemplo diclorometano o 1,4-dioxano, respectivamente. La unidad tioéter presente en compuestos de la fórmula (17) puede introducirse por ejemplo análogamente al procedimiento descrito en el Esquema 2.

En el Esquema 5 se muestra una ruta de síntesis alternativa para compuestos de fórmula general (14), donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención. Los compuestos de fórmula general (14) pueden convertirse a compuestos de fórmulas (16) y (6), que constituyen dependencias de la fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, usando la metodología descrita en el Esquema 3.

**Esquema 5**

En el primer paso un compuesto de fórmula (3) se hace reaccionar con una anilina adecuada de fórmula (18) para dar un compuesto de fórmula (19). Esta reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en un alcohol como 1-butanol o en un disolvente inerte como

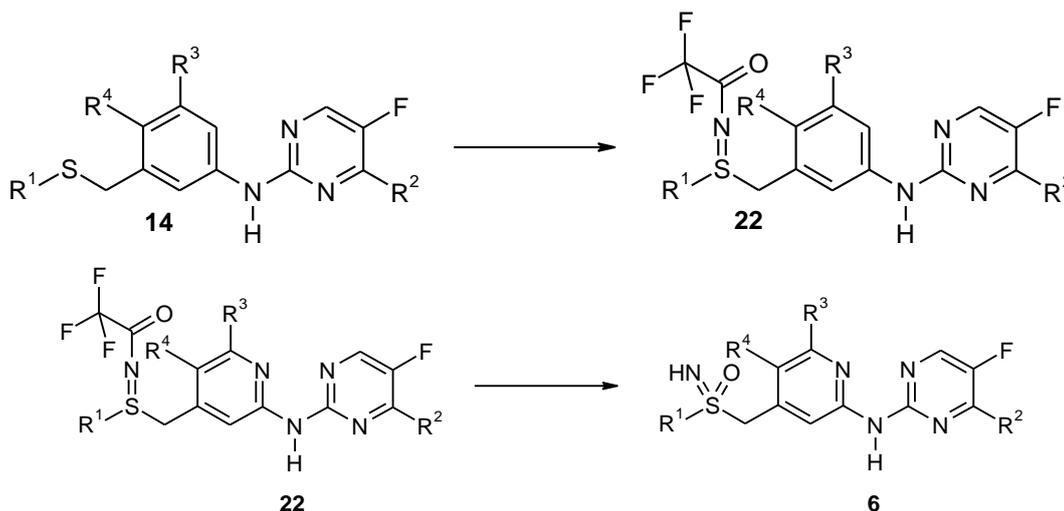
DMF, THF, DME, dioxano o mezclas de dichos disolventes en presencia de un ácido como cloruro de hidrógeno o ácido 4-metilbencensulfónico. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo 140 °C.

De manera alternativa, pueden usarse reacciones de acoplamiento cruzado C-N catalizadas por paladio como se describe precedentemente en el contexto del Esquema 1.

En el segundo paso, un compuesto de fórmula (19), en donde R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), se convierte a un compuesto de fórmula (20), en la que R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) y en donde LG representa un grupo saliente, preferentemente cloro o bromo. Se prefiere el uso descrito en el presente documento de cloruro de tionilo en NMP o DMF y DCM para la formación de derivados cloruro de bencilo (LG = Cl). Una posibilidad para la formación de derivados bromuro de bencilo (LG = Br) es el uso de tetrabromometano y trifenilfosfano en DCM (véase, por ejemplo: Polla y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2004, 12, 1151).

En el tercer paso, un compuesto de fórmula (20) se convierte a un tioéter de fórmula (14), en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), por reacción con tioles adecuados de fórmula (21), en la que R¹ es como se define para el compuesto de fórmula (I), en condiciones básicas, dando los tioéteres de fórmula (14) correspondientes (véase, por ejemplo: Sammond y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3519). Los tioles de fórmula (21), y de la misma manera las anilinas de fórmula (18), son conocidos por los especialistas en la materia y están disponibles comercialmente en considerable variedad.

En el Esquema 6 se muestra otra síntesis alternativa para compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención.



Esquema 6

En el primer paso, la iminación de un compuesto de fórmula (14) proporciona la sulfilmina de fórmula (22) correspondiente (véase, por ejemplo: a) C. Bolm y col., *Organic Letters*, **2004**, 6, 1305; b) J. Krüger y col., WO 2012/038411). Dicha iminación preferentemente se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (14) con trifluoroacetamida y un oxidante adecuado, como por ejemplo 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, en presencia de una base, como por ejemplo *tert*-butóxido de sodio, en un éter cíclico como por ejemplo tetrahydrofurano o dioxano o mezclas de los mismos.

La oxidación de la sulfilmina de fórmula (22) seguida por desprotección del grupo trifluoroacetilo proporciona la sulfoximina *N*-desprotegida de fórmula (I) (R⁵ = H) (véase, por ejemplo: a) A. Plant y col., WO 2006/037945; b) J. Krüger y col., WO 2012/038411). Dicha oxidación preferentemente se lleva a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula (22) con una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula C₁-C₂-alquil-C(=O)-alquil C₁-C₂. Se da preferencia máxima al uso descrito en el presente documento de permanganato de potasio en acetona. Salvo que el grupo trifluoroacetilo presente en los compuestos de fórmula (22) haya sido separado durante el procedimiento de oxidación mencionado, puede eliminarse por tratamiento del intermedio resultante con una base adecuada, como por ejemplo un carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente carbonato de potasio, en un alcohol adecuado, como por ejemplo un alcohol alifático de la fórmula C₁-C₆-alquil-OH, preferentemente metanol. De manera alternativa, la oxidación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar compuestos de fórmula (17) con un oxidante basado en peroxomonosulfato, como por ejemplo Oxone® (CAS No. 37222-66-5), en una mezcla de disolventes adecuada, como por ejemplo metanol / agua y dado que las circunstancias requieren DMF adicional, controlando el pH de la mezcla de la reacción con solución acuosa de hidróxido de potasio. Dichos procedimientos resultan ambos en la formación de sulfoximinas *N*-desprotegidas de

fórmula (6), que constituyen dependencias de la fórmula general (I) ($R^5 = H$).

Preparación de los compuestos:

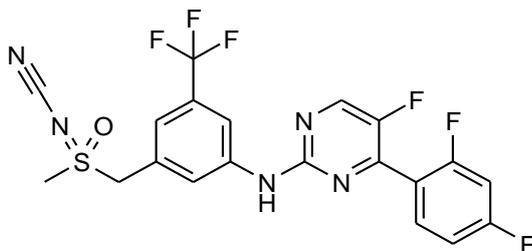
Las abreviaturas que se usan en la descripción de la química y en los ejemplos que siguen son:

5 Aprox. (aproximadamente); a (ancho); $CDCl_3$ (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); d (doblete); dd (doblete de dobletes); ddd (doblete de dobletes de dobletes); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletilamina); DME (1,2-dimetoxietano), DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetil sulfóxido); equiv. (equivalente); ES (electroatomizado); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); iPrOH (iso-propanol); mCPBA (ácido meta-
 10 cloroperoxibenzoico), MeCN (acetonitrilo), MeOH (metanol); EM (espectrometría de masa); NBS (N-bromosuccinimida), NMP (N-Metil-pirrolidin-2-ona); NMP (N-Metil-pirrolidin-2-ona); RMN (resonancia magnética nuclear); p (penteto); Pd(dppf)Cl₂ complejo ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio(II) con
 15 diclorometano); iPrOH (iso-propanol); q (cuarteto); TA (temperatura ambiente); s (singleto); sat. ac. (saturado acuoso); SiO₂ (gel de sílice); TFA (ácido trifluoroacético); TFAA (anhidrido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano); tr (tripleto); trd (tripleto de dobletes).

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

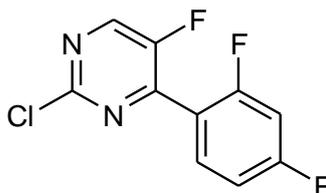
Ejemplo 1:

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



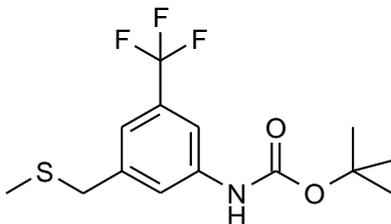
20 Preparación del Intermedio 1.1:

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



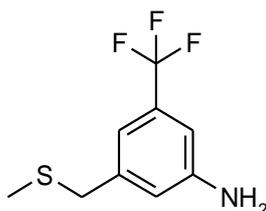
En una atmósfera de argón, una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (19,3 g; 115,5 mmol, Aldrich Chemical
 25 Company Inc.), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (20,0 g; 127,0 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II) (9,4 g; 11,5 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en una solución acuosa de carbonato de potasio 2M (173 ml) y 1,2-dimetoxietano (496 ml) se agitó durante 90 minutos a 90 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa diluida de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó primero mediante cromatografía (hexano/ acetato de etilo 20 % a 50 %) y después se digirió con hexano para dar el producto deseado (15,0 g; 61,2
 30 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$, 300K) δ = 8,56 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (m, 1H).

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

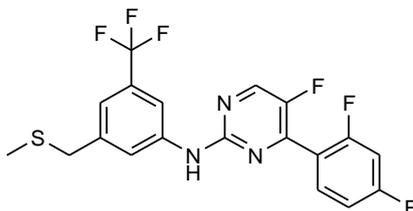
5 Se añadió metantioato de sodio (2,32 g; 30,0 mmol) en dos porciones a una solución en agitación de [3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de *terc*-butilo (9,7 g; 30,0 mmol; Enamina) en etanol (185 ml) a -40 °C. El baño de frío se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante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

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

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

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

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

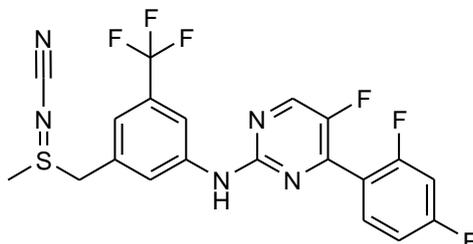
Preparación del Intermedio 1.4:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina**

25 Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (0,63 ml; 2,52 mmol) se añadió a una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (618 mg; 2,53 mmol) y 3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)anilina (658 mg; 2,53 mmol) en 1-butanol (7,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 140 °C durante 3 días. Después de enfriar, el lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 7% a 60%) para dar el producto deseado (711 mg; 1,54 mmol).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,41 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 1.5:

(rac)-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida



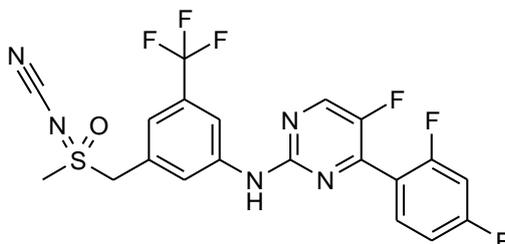
- 5 Se añadió diacetato de yodobenceno (228 mg; 0,69 mmol) a una solución en agitación de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(trifluorometil)encil}pirimidin-2-amina (304 mg; 0,63 mmol) y cianamida (54 mg; 1,26 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. El lote se agitó durante 40 minutos a 0 °C y 30 minutos a temperatura ambiente antes de purificarse mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto puro (297 mg; 0,63 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,41 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 2,88 (s, 3H).

Preparación del producto final:

- 15 Se añadió permanganato de potasio (146 mg; 0,91 mmol) a una solución en agitación de (rac)-{[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida (304 mg; 0,45 mmol) en acetona (8,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 40 °C durante 30 minutos. El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (210 mg; 0,39 mmol).
 20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,43 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplos 2 y 3:

- 20 **Enantiómeros de {[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida**

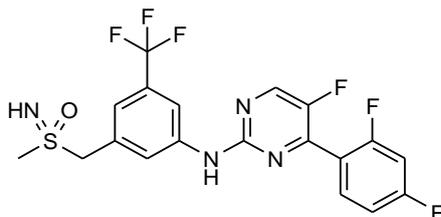


Se separó (rac)-{[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida en los enantiómeros mediante HPLC preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 μm 250x20 mm
<i>Disolvente:</i>	Hexan/IPA 80/20 (v/v)
<i>Flujo:</i>	30 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	134 mg / 0,8 ml DMF
<i>Inyección:</i>	8 x 100 μl
<i>Detección:</i>	UV 280 nm

(continuación)

	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 2 Enantiómero 1	6,8 - 7,5	98,4	
Ejemplo 3 Enantiómero 2	7,7 - 8,3	> 99	

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

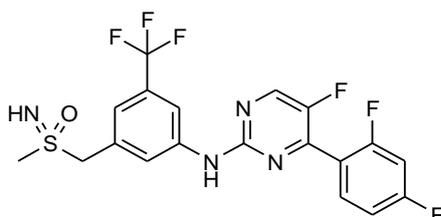
5

Se añadió TFAA (0,043 ml; 0,31 mmol) a una solución en agitación de (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida (69 mg; 0,13 mmol) en DCM (1,8 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 5 horas. Se añadió más TFAA (0,086 ml; 0,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a TA. La mezcla de la reacción se concentró, se redisolvió en MeOH (0,9 ml) y se trató con carbonato de potasio (89 mg; 0,64 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 100 minutos. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 92:8) para dar el producto deseado (13 mg; 0,03 mmol).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,40 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,98 (s, 3H).

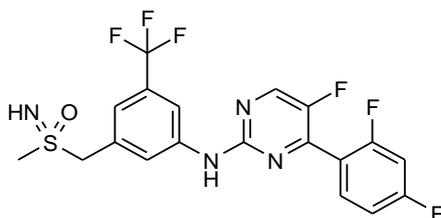
Ejemplo 5:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1**

20

El Ejemplo 5 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando [3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 1. Índice de rotación óptica: 15,3° +/- 0,12° (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)

Ejemplo 6:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2**

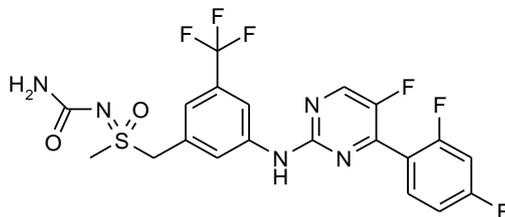
25



El Ejemplo 6 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando [3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 2. Índice de rotación óptica: -18,2° +/- 0,13° (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)

Ejemplo 7:

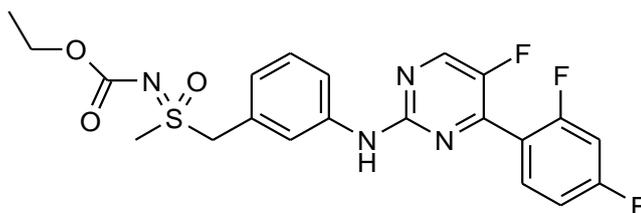
(rac)-1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea



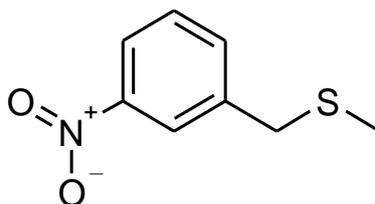
- 5 Se añadió TFAA (0,009 ml; 0,063 mmol) a una solución en agitación de (rac)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida (11 mg; 0,021 mmol) en DCM (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 17 horas. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 93:7) para dar el producto deseado (4,1 mg; 0,01 mmol).
 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 10,30 (s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,24 (a, 1H), 6,06 (a, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 8:

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

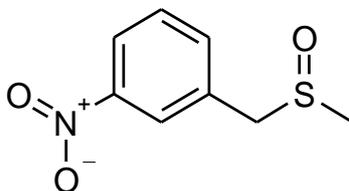
15 **Preparación del Intermedio 8.1:**

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



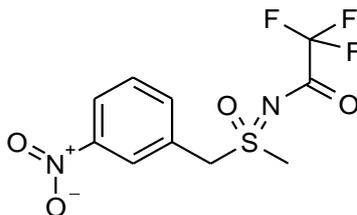
- 20 Se añadió metantioato de sodio (13,5 g; 192 mmol) en dos porciones a una solución en agitación de 1-(clorometil)-3-nitrobenceno (30,0 g; 175 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) en etanol (360 ml) a -15 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.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

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

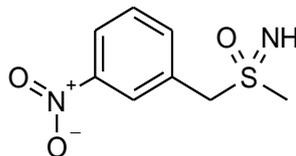
Preparación del Intermedio 8.2:**(rac)-1-[(Metilsulfenil)metil]-3-nitrobenzono**

5 Se añadió cloruro de hierro(III) (0,55 g; 3,4 mmol) a una solución de 1-[(metilsulfenil)metil]-3-nitrobenzono (21,6 g; 117,9 mmol) en MeCN (280 ml) y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió ácido periódico (28,8 g; 126,1 mmol) en agitación en una porción y la temperatura se mantuvo por debajo de 30 °C por enfriamiento. El lote se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos antes de añadirse a una solución en agitación de tiosulfato de sodio pentahidrato (163 g; 660 mmol) en agua helada (1500 ml). El lote se saturó con cloruro de sodio sólido y se extrajo con THF (2x).

10 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / etanol 95:5) para dar el producto deseado (16,6 g; 83,1 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,21 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

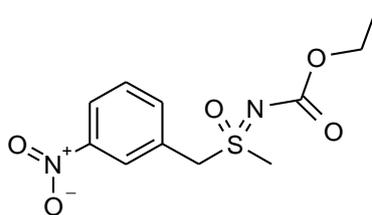
15 Preparación del Intermedio 8.3:**(rac)-2,2,2-Trifluoro-N-[metil(3-nitrobenzil)oxido-λ⁶-sulfeniliden]acetamida**

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

25 Preparación del Intermedio 8.4:**(rac)-1-[(S-Metilsulfonimidoil)metil]-3-nitrobenzono**

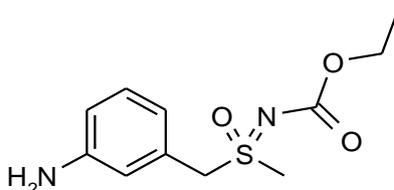
30 Se añadió carbonato de potasio (56,9 g; 411,8 mmol) a una solución de (rac)-2,2,2-trifluoro-N-[metil(3-nitrobenzil)oxido-λ⁶-sulfeniliden]acetamida (25,6 g; 82,4 mmol) en MeOH (1768 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de diluirse con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de la extracción con acetato de etilo (2x) las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (13,9 g; 65,1 mmol).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66 (a, 1H).

35

Preparación del Intermedio 8.5:**(rac)-[metil(3-nitroencil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

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

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,30 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Preparación del Intermedio 8.6:**(rac)-[(3-aminobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo**

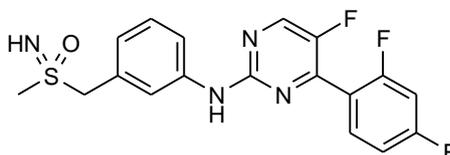
15 Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15% en ácido clorhídrico aprox. 10%, 118 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de (rac)-[metil(3-nitroencil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo (5,0 g; 17,5 mmol) en THF (220 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó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

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300K) δ = 7,00 (m, 1H), 6,53 (m, 3H), 5,18 (a, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,13 (tr, 3H).

Preparación del producto final:

25 Un lote con (rac)-[(3-aminobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo (419 mg; 1,64 mmol), 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (400 mg; 1,64 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio(II)metil-*tert*-butiléter (101 mg; 0,12 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (58 mg; 0,12 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (347 mg; 1,63 mmol) en tolueno (12,0 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (2,4 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C en un horno de microondas. Después de enfriar, el lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 95:5) para dar el producto deseado (430 mg; 0,93 mmol).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,71 (m 2H), 4,17 (q, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,31 (tr, 3H).

Ejemplo 9:**(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

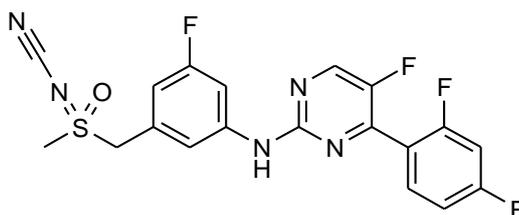
Una solución recién preparada de etanolato de sodio en etanol 2M (108 μ l; 0,22 mmol) se añadió en argón a una solución de *rac*-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo (100 mg; 0,22 mmol) en etanol (0,5 ml). El lote se agitó a 60 °C durante 21 horas. Se añadió más solución de etanolato de sodio en etanol 2M (22 μ l; 0,04 mmol) y el lote se agitó durante otras 23 horas a 60 °C. Se añadió más solución de etanolato de sodio en etanol 2M (43 μ l; 0,09 mmol) y el lote se agitó durante otras 28 horas a 60 °C. Se añadió más solución de etanolato de sodio en etanol 2M (64 μ l; 0,13 mmol) y el lote se agitó durante otros 90 minutos a 60 °C.

Después de enfriar el lote se diluyó con una solución acuosa de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (43 mg; 0,11 mmol).

<i>Sistema:</i>	Waters Autopurification system: Bomba 2545, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H ₂ O + 0,1% HCOOH
	B = MeCN
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Solución:</i>	Máx. 250 mg / máx. 2,5 ml DMSO o DMF
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	DAD intervalo de escaneo 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de escaneo 160-1000 m/z
RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ , 300K) δ = 8,38 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,00 (m, 3H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,67 (a, 1H).	

Ejemplo 10:

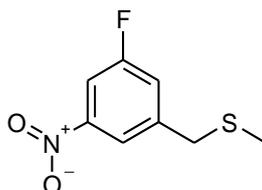
(*rac*)-[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida



15

Preparación del Intermedio 10.1:

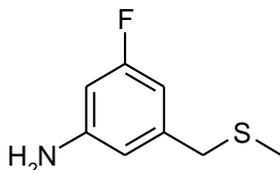
1-Fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno



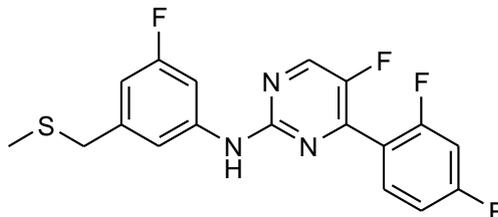
El Intermedio 10.1 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 8.1 usando 1-(clorometil)-3-fluoro-5-nitrobenzoceno (Hansa Fine Chemicals GmbH).

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

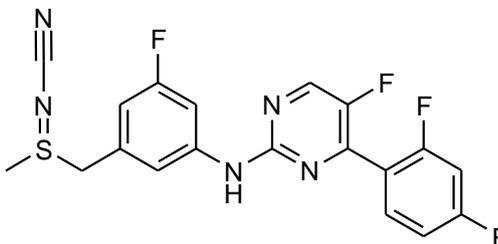
20

Preparación del Intermedio 10.2:**3-Fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina**

- 5 Se añadió solución de cloruro de titanio (III) (aprox. 15% en ácido clorhídrico aprox. 10%, 101 ml; Merck Schuchardt OHG) a una solución en agitación de 1-fluoro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno (3,00 g; 14,9 mmol) en THF (150 ml) a TA. El lote se agitó durante 17 horas. Añadiendo solución de hidróxido de sodio 2 N, el valor del pH de la mezcla de la reacción, que se enfrió con un baño de hielo, se elevó a 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto en bruto (2,55 g) que se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,41 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 3,74 (a, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 10.3:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

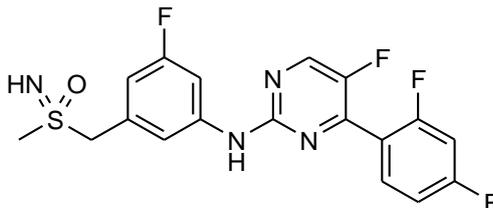
- 15 Un lote con 3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (500 mg; 2,92 mmol), 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (928 mg; 3,89 mmol), aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) metil-*tert*-butiléter (181 mg; 0,22 mmol; ABCR GmbH & CO. KG), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (104 mg; 0,22 mmol; Aldrich Chemical Company Inc.) y fosfato de potasio (3098 mg; 14,6 mmol) en tolueno (19,5 ml) y 1-metilpirrolidin-2-ona (3,9 ml) se desgasificó usando argón. El lote se agitó en una atmósfera de argón durante 3 horas a 130 °C. Después de enfriar, el lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 27%) para dar el producto deseado (747 mg; 1,97 mmol).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 10.4:**(rac)-[(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**

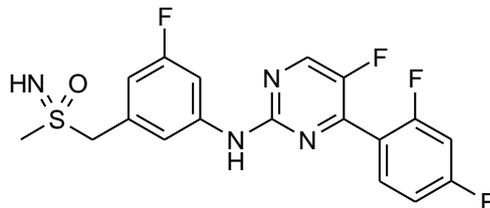
- 30 Se añadió diacetato de yodobenceno (696 mg; 2,16 mmol) a una solución en agitación de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (745 mg; 1,96 mmol) y cianamida (165 mg; 3,93 mmol) en DCM (11 ml) a 0 °C. El lote se agitó durante 4 horas a 0 °C antes de purificarse mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 35 % - 100 %) para dar el producto puro (628 mg; 1,50 mmol).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,43 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,77 (s, 3H).

Preparación del producto final:

5 Se añadió permanganato de potasio (467 mg; 2,96 mmol) a una solución en agitación de ((*rac*)-[3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-fluorobencil](metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (620 mg; 1,48 mmol) en acetona (14,7 ml) a TA. El lote se agitó a 50 °C durante 1 hora. El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 20 % - 100 %) para dar el producto deseado (398 mg; 0,91 mmol).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,43 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).

Ejemplo 11:**(*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

10 Se añadió TFAA (0,38 ml; 2,69 mmol) a una solución en agitación de (*rac*)-[3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-fluorobencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (390 mg; 0,90 mmol) en DCM (40,0 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró, se redisolvió en MeOH (6,3 ml) y se trató con carbonato de potasio (619 mg; 4,48 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y THF y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se filtró usando un filtro Whatman y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 0% a 20 %) para dar el producto deseado (121 mg; 0,29 mmol).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 2,96 (s, 3H).

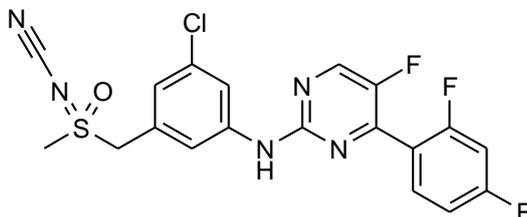
Ejemplos 12 y 13:**Enantiómeros de 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina**

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

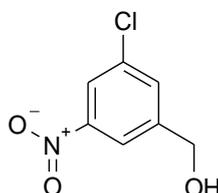
<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B	
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 μm 250x20 mm	
<i>Disolvente:</i>	EtOH / MeOH 50/50 (v/v)	
<i>Flujo:</i>	20 ml/min	
<i>Temperatura:</i>	TA	
<i>Solución:</i>	116 mg / 2,2 ml DMF	
<i>Inyección:</i>	22 x 100 μl	
<i>Detección:</i>	UV 254 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 12 Enantiómero 1	5,4 - 7,0	98,9
Ejemplo 13 Enantiómero 2	7,4 - 10,5	99,7

Ejemplo 14:

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

5 **Preparación del Intermedio 14.1:**

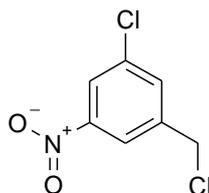
(3-Cloro-5-nitrofenil)metanol



- A una solución en agitación de ácido 3-cloro-5-nitrobenzoico (5,00 g; 24,8 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en THF (48 ml) a 0 °C se le añadió una solución de complejo borano-THF en THF 1 M (99,2 ml; 99,2 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, se añadió MeOH cuidadosamente a la mezcla agitada enfriando con un baño de hielo. El lote se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía hexano / acetato de etilo 50 % a 100 %) para dar el producto puro (4,22 g; 22,5 mmol).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,13 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 4,81 (m, 2H), 2,00 (a, 1H).

Preparación del Intermedio 14.2:

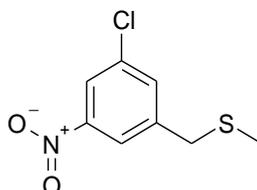
1-Cloro-3-(clorometil)-5-nitrobenzono



- A una solución en agitación de (3-cloro-5-nitrofenil)metanol (4,20 g; 22,4 mmol) en DCM (67 ml) y NMP (9 ml) a TA se le añadió por goteo cloruro de tionilo (4,1 ml; 60,0 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, la mezcla se vertió sobre solución acuosa de bicarbonato de sodio / solución acuosa saturada de cloruro de sodio / hielo. El lote se agitó durante 15 minutos antes de extraerse con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentraron para dar el producto en bruto (6,40 g) que se usó sin purificación adicional.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,17 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 4,62 (s, 2H).

Preparación del Intermedio 14.3:

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

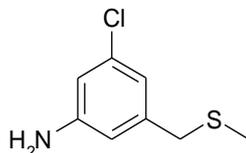


El Intermedio 14.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.2 usando 1-cloro-3-(clorometil)-5-nitrobenzoceno.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,11 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 14.4:

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

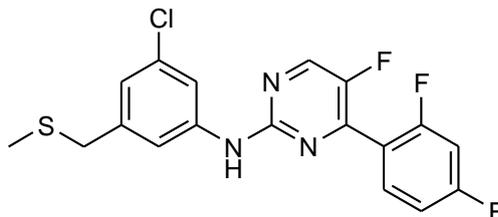


El Intermedio 14.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 8.6 usando 1-cloro-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenzoceno.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 6,68 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 3,73 (a, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 14.5:

***N*-(3-Cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

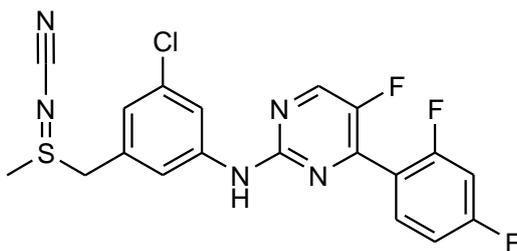


15 El Intermedio 14.5 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 10.3 usando 3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]anilina y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,39 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 14.6:

(rac)-[(3-Cloro-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)- λ^4 -sulfaniliden]cianamida



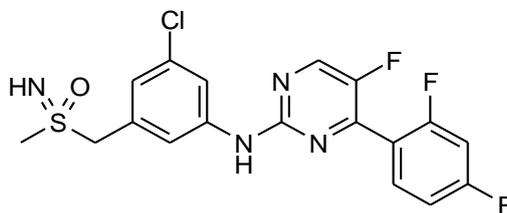
20 El Intermedio 14.6 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 10.4 usando *N*-(3-cloro-5-[(metilsulfanil)metil]fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ = 8,43 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,77 (s, 3H).

25 **Preparación del producto final:**

El Ejemplo 14 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 10 usando (rac)-[(3-cloro-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)- λ^4 -sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 75%).

30 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 300K) δ = 10,24 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,96 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

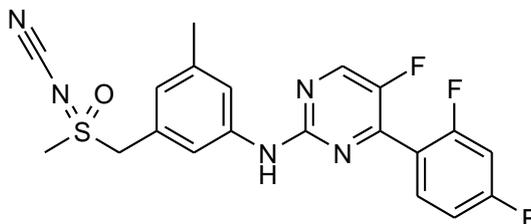
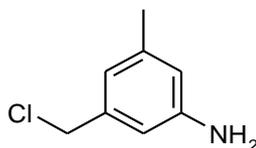
Ejemplo 15:**(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

5 El Ejemplo 15 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 11 usando (rac)-[(3-Cloro-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH 94:6).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,40 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,73 (a, 1H).

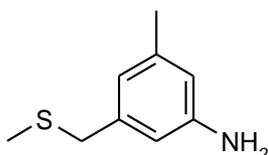
Ejemplo 16:

10 **(rac)-[(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida**

**Preparación del Intermedio 16.1:****3-(Clorometil)-5-metilaniлина**

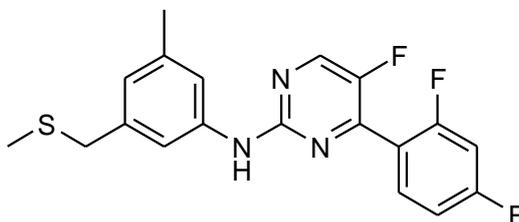
15 A una solución de (3-amino-5-metilfenil)metanol (6,98 g; 47,3 mmol; ABCR GmbH & CO. KG) en DCM (155 ml) a 0 °C se le añadió por goteo cloruro de tionilo (10,3 ml; 141,9 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, la mezcla se evaporó. El material resultante se disolvió nuevamente en DCM y se evaporó nuevamente. El sólido resultante (9,8 g) se usó sin purificación adicional.

20 **Preparación del Intermedio 16.2:**

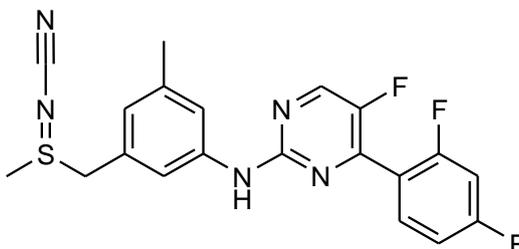
3-Metil-5-[(metilsulfanil)metil]aniлина

El Intermedio 16.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 8.1 usando 3-(clorometil)-5-metilaniлина (Intermedio 16.1).

25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 6,30 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 16.3:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil)pirimidin-2-amina**

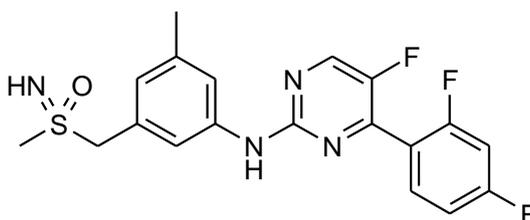
- 5 El Intermedio 16.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 10.3 usando 3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]anilina y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (Intermedio 1.1).
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,78 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,82 (trd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (trd, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 16.4:**(rac)-(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**

- 10 El Intermedio 16.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-metil-5-[(metilsulfanil)metil]fenil)pirimidin-2-amina (Intermedio 16.3).
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,95 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,86 (trd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (trd, 1H), 7,34 (trd, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

15 Preparación del producto final:

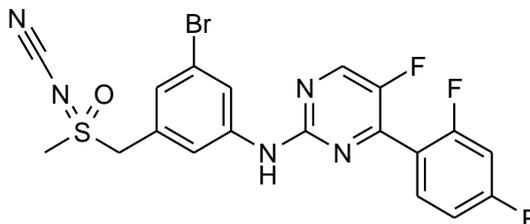
El Ejemplo 16 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 10 (paso final) usando (rac)-(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida.
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,96 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,84 (trd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,32 (trd, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,96-4,83 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

20 Ejemplo 17:**(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil)pirimidin-2-amina**

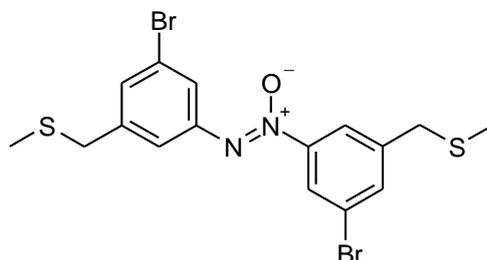
- 25 El Ejemplo 17 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 11 usando (rac)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida. El lote se purificó mediante cromatografía (EtOAc / EtOH 9:1).
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,83 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,83 (trd, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,32 (trd, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,32-4,21 (m, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 18:

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

5 **Preparación del Intermedio 18.1:**

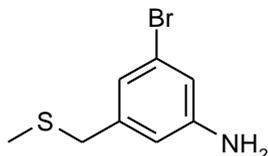
óxido de bis{3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}diazeno



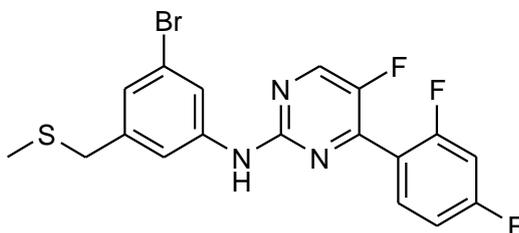
- 10 A una solución en agitación de (3-bromo-5-nitrofenil)metanol (5,00 g; 21,5 mmol; Aldlab Chemicals, LLC) en DCM (65 ml) y NMP (9 ml) a TA se le añadió por goteo cloruro de tionilo (3,9 ml; 53,9 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a TA durante la noche. Después, la mezcla se vertió sobre solución acuosa de bicarbonato de sodio / solución acuosa saturada de cloruro de sodio / hielo. El lote se agitó durante una hora antes de extraerse con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron usando un filtro Whatman y se concentró para dar 1-bromo-3-(clorometil)-5-nitrobenzoceno crudo (10,3 g), que se usó sin purificación adicional.
- 15 El residuo se redisolvió en EtOH (85 ml) y se añadió metantioato de sodio (4,04 g; 57,6 mmol) en agitación en tres porciones a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más metantioato de sodio (2,03 g; 28,9 mmol) en agitación. Después de 4 horas, el lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano a hexano / acetato de etilo 4:1) para dar el producto (3,78 g; 7,94 mmol).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,35 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,04 (m, 6H).

Preparación del Intermedio 18.2:

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



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

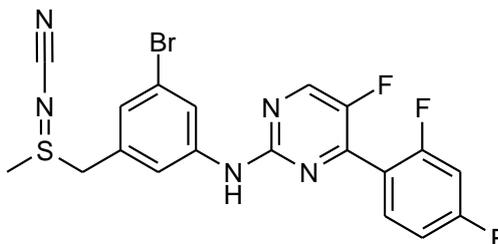
Preparación del Intermedio 18.3:***N*-{3-Bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

5 El Intermedio 18.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.4 usando 3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (Intermedio 18.2) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (Intermedio 1.1).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,08 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,93 (tr, 1H), 7,83 (trd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,34 (trd, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 1,96 (s, 3H)

Preparación del Intermedio 18.4:

10 **(*rac*)-[(3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida**



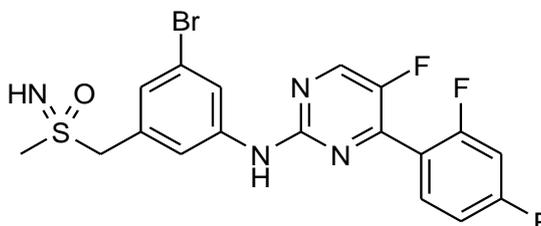
15 El Intermedio 18.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando *N*-{3-bromo-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina (Intermedio 18.3).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,25 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,08 (tr, 1H), 7,85 (trd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 7,35 (trd, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,49-4,21 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Preparación del producto final:

El Ejemplo 18 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 10 (paso final) usando (*rac*)-[(3-bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (Intermedio 18.4).

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,26 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,12 (tr, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,33 (trd, 1H), 7,25 (tr, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Ejemplo 19:**(*rac*)-*N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

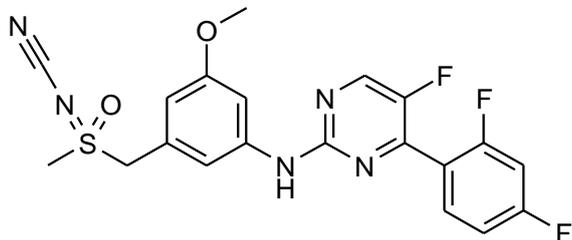
25 El Ejemplo 19 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 11 usando (*rac*)-[(3-bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (Ejemplo 18). El lote se purificó mediante cromatografía (EtOAc / EtOH 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,13 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,01 (tr, 1H), 7,83 (trd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,33 (trd, 1H), 7,22 (tr, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 2,81 (s, 3H).

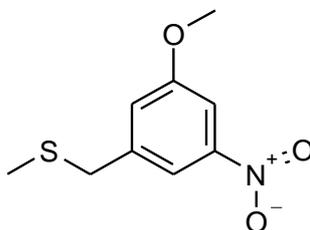
30

Ejemplo 20:

(rac)-[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida

**5 Preparación del Intermedio 20.1:**

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

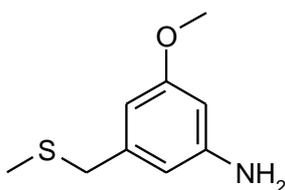


El Intermedio 20.1 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 8.1 usando 1-(clorometil)-3-metoxi-5-nitrobenceno (FCH Group, Ucrania).

10 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ = 7,79 (tr, 1H), 7,60 (tr, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 20.2:

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

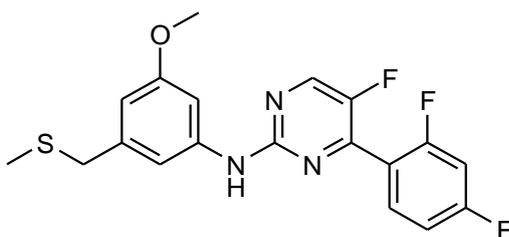


15 El Intermedio 20.2 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 8.6 usando 1-metoxi-3-[(metilsulfanil)metil]-5-nitrobenceno (Intermedio 20.1).

RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO, 300 K) δ = 6,10 (tr, 1H), 6,05-5,96 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 20.3:

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

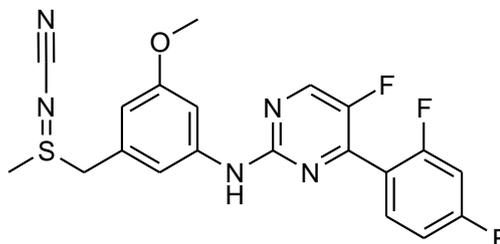


El Intermedio 20.3 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.4 usando 3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]anilina (Intermedio 20.2) y 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (Intermedio 1.1).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,89-9,82 (m, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 1,97 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 20.4:

(rac)-[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida



5 El Intermedio 20.4 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Intermedio 1.5 usando 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-metoxi-5-[(metilsulfanil)metil]fenil}pirimidin-2-amina (Intermedio 20.3).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,05 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,86 (trd, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 4,45-4,16 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,84 (s, 3H).

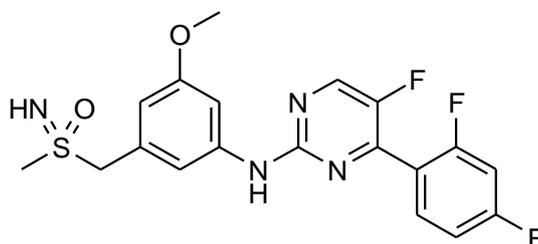
10 **Preparación del producto final:**

El Ejemplo 20 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 10 (paso final) usando (rac)-[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil(metil)-λ⁴-sulfaniliden]cianamida (Intermedio 20.4).

15 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 10,03 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,84 (trd, 1H), 7,56 (tr, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (trd, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,98-4,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo 21:

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

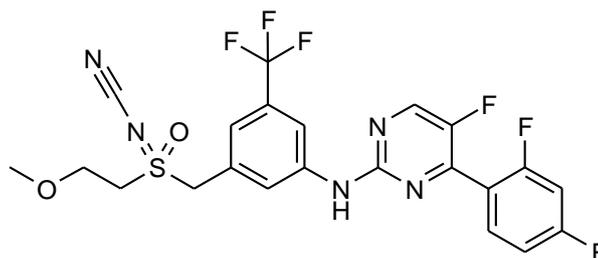


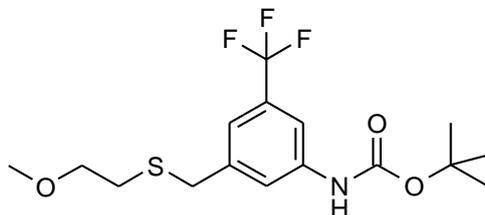
20 El Ejemplo 21 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 11 usando (rac)-[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida (Ejemplo 20). El lote se purificó mediante cromatografía (EtOAc / EtOH 9:1).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ = 9,91 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,84 (trd, 1H), 7,57-7,42 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 4,33-4,21 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 2,80 (s, 3H).

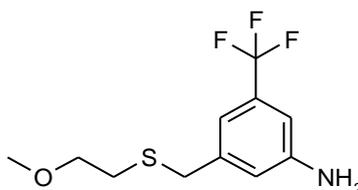
Ejemplo 22:

25 **(rac)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida**

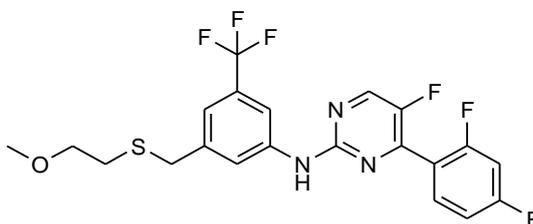


Preparación del Intermedio 22.1:**{3-[(2-metoxietil)sulfanil]metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de *tert*-butilo**

- 5 Se añadió 2-metoxietantiol (0,103 g; 1,06 mmol) a una solución en agitación de [3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamato de *tert*-butilo (0,326 g; 1,0 mmol; Enamina) en metanol (6,5 ml). Se añadió carbonato de cesio (0,657 g; 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a TA. El lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (0,398 g) que se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 7,59 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 6,58 (s a, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,53 (tr, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,61 (tr, 2 H), 1,52 (s, 9 H).

Preparación del Intermedio 22.2:**3-[(2-Metoxietil)sulfanil]metil]-5-(trifluorometil)anilina**

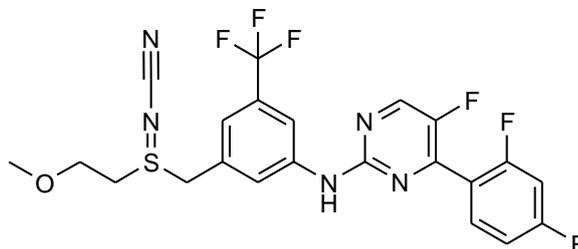
- 15 Se añadió TFA (2 ml) a una solución en agitación de {3-[(2-metoxietil)sulfanil]metil]-5-(trifluorometil)fenil}carbamato de *tert*-butilo (398 mg; 0,98 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 90 min a TA. El lote se concentró y se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. El lote se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto en bruto (286 mg) que se usó sin purificación adicional.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 6,94 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 3,70 (s, 2 H), 3,52 (tr, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,62 (tr, 2 H).

Preparación del Intermedio 22.3:**4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(2-metoxietil)sulfanil]metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina**

- 25 Una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 N (0,209 ml; 0,836 mmol) se añadió a una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (204 mg; 0,833 mmol) y 3-[(2-metoxietil)sulfanil]metil]-5-(trifluorometil)anilina (257 mg; 0,833 mmol) en 1-butanol (0,75 ml) a TA. El lote se agitó a 140 °C durante 20 horas. Después de enfriar, el lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (hexano / acetato de etilo 7% a 45%) para dar el producto deseado (125 mg).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,41 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 1 H), 3,77 - 3,83 (m, 2 H), 3,54 (tr, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,65 (tr, 2 H).

Preparación del Intermedio 22.4:

(rac)-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida



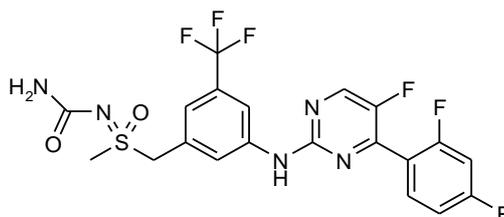
- 5 Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (42 mg; 0,145 mmol) a una solución en agitación de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida (22 mg; 80 % de pureza (23 mg).
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,43 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,03 - 7,13 (m, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 1 H), 4,20 - 4,46 (m, 2 H), 3,79 - 3,87 (m, 2 H), 3,39 - 3,44 (m, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 2 H).

Preparación del producto final:

- 15 Se añadió permanganato de potasio (11 mg; 0,069 mmol) a una solución en agitación de (rac)-{[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida (22 mg; 80 % de pureza, 0,034 mmol) en acetona (0,5 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 40 °C durante 30 minutos. El lote se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (DCM / EtOH, 0-5 %) para dar el producto deseado (11 mg).
- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 8,44 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,68 - 7,78 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,08 (trd, 1 H), 6,93 - 7,03 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,90 (tr, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,31 - 3,43 (m, 2 H).

Ejemplo 23:

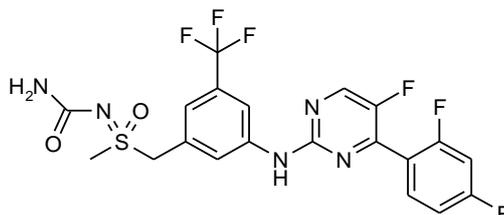
1-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}urea; enantiómero 1



- 25 El Ejemplo 23 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 7 usando {[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 1.
Índice de rotación óptica: 32,9° +/- 0,14° (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)

Ejemplo 24:

- 30 **1-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}urea; enantiómero 2**

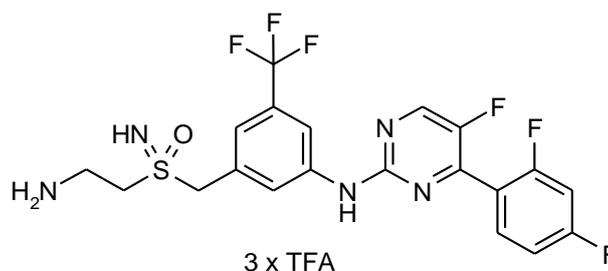


El Ejemplo 24 se preparó en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 7 usando {[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 2.

Índice de rotación óptica: -28,3° +/- 0,09° (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)

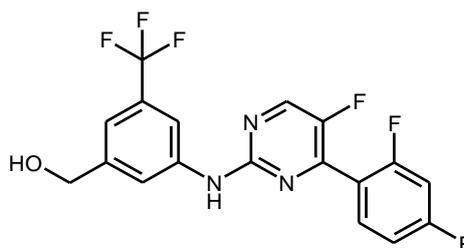
5 **Ejemplo 25:**

trifluoroacetato de (rac)-N-[3-[[S-(2-Aminoetil)sulfonimidoil]metil]-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina



Preparación del Intermedio 25.1:

10 **[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)fenil]metanol**

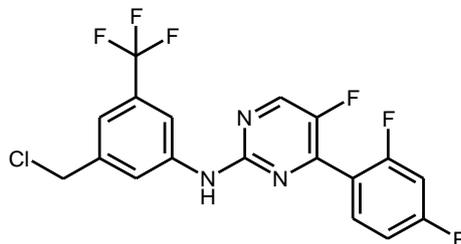


A una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (1,00 g; 3,88 mmol) y [3-amino-5-(trifluorometil)fenil]metanol (0,76 g; 3,88 mmol, [n.º CAS 537039-44-4]) en 1-butanol (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml; 3,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente. El lote se enfrió y se concentró para dar el producto en bruto (2,23 g) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10-75 % EtOAc en hexano) para dar el producto deseado (773 mg; 1,78 mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,33 (trd, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,36 (tr, 1H), 4,55 (d, 2H).

20 **Preparación del Intermedio 25.2:**

clorhidrato de N-[3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina (1:1)

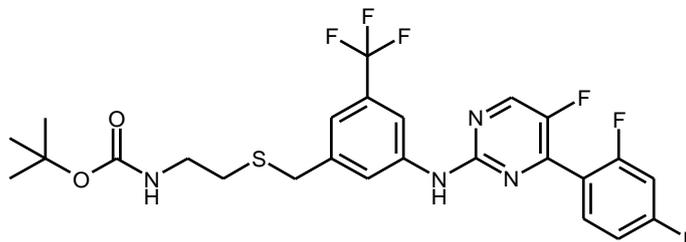


Una suspensión de [3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)fenil]metanol (1,98 g; 4,6 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se trató con cloruro de tionilo (0,68 ml, 9,2 mmol). La mezcla se agitó durante 7 horas a entre 0 °C y 25 °C. El lote se concentró para dar el producto en bruto (2,15 g) como la sal clorhidrato que se usó sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ [ppm] = 10,35 (s, 1 H), 8,77 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,77 - 7,89 (m, 1 H), 7,43 - 7,56 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 4,81 (s, 2 H).

Preparación del Intermedio 25.3:

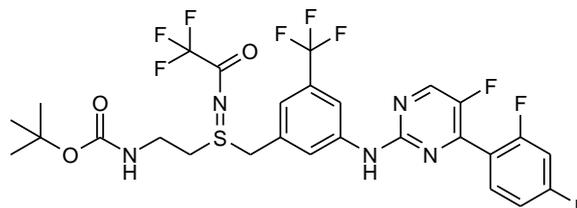
(2-([3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil]sulfanil)etil)carbamato de *tert*-butilo



- 5 Una suspensión de clorhidrato de *N*-[3-(clorometil)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina (1:1) (2,11 g; 4,37 mmol) y carbonato de cesio (2,65 g, 8 mmol) en etanol (42 ml) a temperatura ambiente se trató con 2-(BOC-amino)etantiol (0,75 ml, 6,8 mmol). El lote se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se disolvió con agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / acetato de etilo 7 % - 50 % para dar el producto deseado (2,36 g).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ = 10,23 (s, 1 H) 8,75 (d, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,44 - 7,55 (m, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 6,87 - 6,95 (m, 1 H) 3,78 (s, 2 H) 3,09 (d, 2 H) 2,44 (s, 2 H) 1,34 (s, 9 H).

Preparación del Intermedio 25.4:

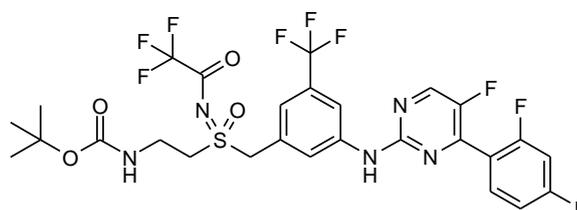
- 15 **(*rac*)-(2-{*S*-[3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil]-*N*-(trifluoroacetil)sulfonimidoil)etil)carbamato de *tert*-butilo**



- Una solución de *tert*-butilato de sodio (345 mg, 3,48 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se trató con una solución de 2,2,2-trifluoroacetamida (608 mg; 5,22 mmol) en THF (10 ml). Después, se añadió una solución de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (761 mg; 2,61 mmol) en THF (18 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 0 °C. Después se añadió una solución de (2-([3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil]sulfanil)etil)carbamato de *tert*-butilo (67% de pureza, 2,9 g; 3,48 mmol) en THF (36 ml) y el lote se agitó durante 1 h a 10 °C. El lote se diluyó con tolueno (8,0 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio heptahidrato (877 mg; 2,66 mmol en 20,0 ml agua) con enfriamiento de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. Luego de 10 minutos el lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, 7 % en hexano a 100 % EtOAc) para dar el producto puro (1,57 g).
- 20 Después se añadió una solución de (2-([3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil]sulfanil)etil)carbamato de *tert*-butilo (67% de pureza, 2,9 g; 3,48 mmol) en THF (36 ml) y el lote se agitó durante 1 h a 10 °C. El lote se diluyó con tolueno (8,0 ml) con enfriamiento y se añadió una solución acuosa de sulfito de sodio heptahidrato (877 mg; 2,66 mmol en 20,0 ml agua) con enfriamiento de manera tal que la temperatura de la mezcla se mantuviera por debajo de 15 °C. Luego de 10 minutos el lote se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc, 7 % en hexano a 100 % EtOAc) para dar el producto puro (1,57 g).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 300K) δ [ppm] = 10,35 (s, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 7,48 (ddd, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 4,75 (d, 1 H) 4,50 (d, 1 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,07 (d, 1 H) 1,35 (s, 9 H).
- 30

Preparación del Intermedio 25.5:

(*rac*)-(2-{*S*-[3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-(trifluorometil)bencil]-*N*-(trifluoroacetil)sulfonimidoil)etil)carbamato de *tert*-butilo

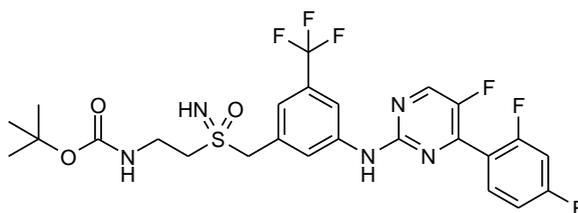


Se añadió permanganato de potasio (recién molido, 2,6 g; 16,4 mmol) en cuatro porciones a una solución en agitación de (*rac*)-(2-{S-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil]-N-(trifluoroacetil)sulfonimidoil}etil)carbamato de *terc*-butilo (1,57 g; 2,2 mmol) en acetona (32 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 40 °C durante 21 h, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOH 7 - 100 vol % en hexano) para dar el producto deseado (761 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ [ppm] = 10,42 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 7,11 (s a, 1 H), 5,13 - 5,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 1,35 (s, 9 H).

Preparación del Intermedio 25.6:

10 (*rac*)-(2-{S-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil]sulfonimidoil}etil)carbamato de *terc*-butilo



Una solución de (*rac*)-(2-{S-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil]-N-(trifluoroacetil)sulfonimidoil}etil)carbamato de *terc*-butilo (760 mg; 1,05 mmol) en metanol (7,6 ml) a temperatura ambiente se trató con carbonato de potasio (437 mg, 3,16 mmol). El lote se agitó durante 0,5 h, se diluyó con agua (80 ml), se extrajo tres veces (3x) con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado (576 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ [ppm] = 10,29 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,79 - 7,90 (m, 1 H), 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 6,90 - 7,00 (m, 1 H), 4,37 - 4,51 (m, 2 H), 3,85 (s, 1 H), 3,37 - 3,43 (m, 2 H), 3,05 (d, 2 H), 1,35 (s, 9 H).

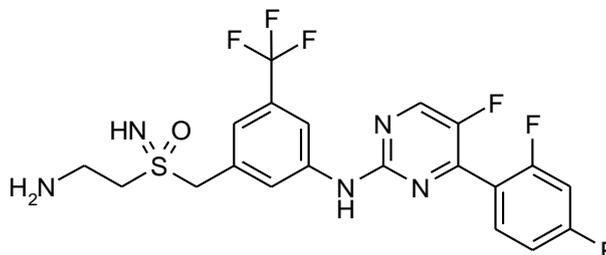
Preparación del producto final:

Una solución de (*rac*)-(2-{S-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil]sulfonimidoil}etil)carbamato de *terc*-butilo (50 mg, 0,085 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente se trató con ácido trifluoroacético (0,25 ml). El lote se agitó a 25 °C durante 2 h, se concentró a presión reducida, el residuo se trató con solución de bicarbonato de sodio (5 ml), se extrajo dos veces (2x) con diclorometano (7 ml, incl. etanol (0,5 ml)), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto deseado (25 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ [ppm] = 10,34 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,67 - 7,95 (m, 3 H), 7,45 - 7,56 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 1 H), 4,59 (m, 2 H), 3,50 (s, 1 H), 3,23 (m, 4 H).

Ejemplos 26 y 27:

Enantiómeros de N-[3-{[S-(2-Aminoetil)sulfonimidoil]metil}-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina



Se separó (*rac*)-(2-{S-[3-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)bencil]sulfonimidoil}etil)carbamato de *terc*-butilo (Intermedio 25.6) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC,			
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 µm 250x20 mm			
<i>Disolvente:</i>	Hexan / 2-Propanol 70:30 (v/v)			
<i>Flujo:</i>	31 ml/min			
<i>Temperatura:</i>	TA			
<i>Fase móvil:</i>	486 mg / 5 ml de MeOH+ 0,1 ml de MSO			
<i>Inyección:</i>	5 x 1 ml			
<i>Detección:</i>	UV 254 nm			
	Tiempo de retención en min	pureza en %	cantidad [mg]	índice de rotación óptica
Enantiómero 1 de Intermedio 25.6	3,24 - 4,82	98,76	190	$[\alpha]_D^{20} = +12,1^\circ \pm 0,25^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm).
Enantiómero 2 de Intermedio 25.6	5,86 - 8,25	97,43	190	$[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ \pm 0,35^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm).

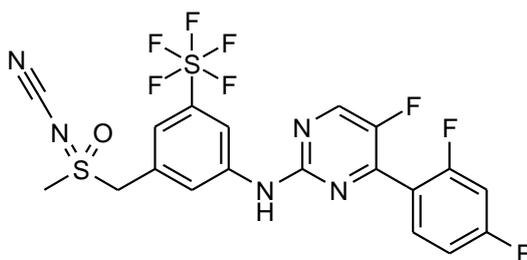
Ambos enantiómeros se transformaron por desprotección con ácido trifluoroacético como se describe precedentemente en el Ejemplo 25 a los compuestos enantioméricamente puros deseados.

5 **Ejemplo 26:** Enantiómero 1: índice de rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +10,4^\circ \pm 0,22^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm).

Ejemplo 27: Enantiómero 2: índice de rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -7,3^\circ \pm 0,37^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm).

Ejemplo 28:

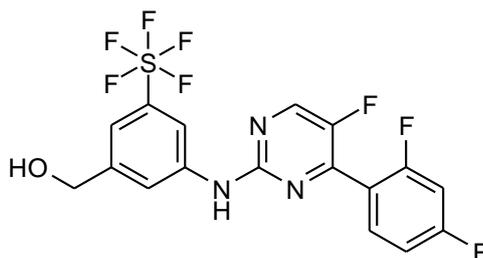
10 **(rac)-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida**



Preparación del Intermedio 28.1:

[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]metanol

15

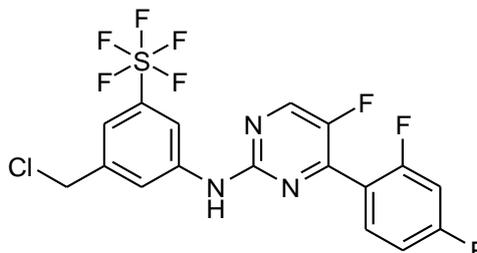


A una mezcla de 2-cloro-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidina (10,0 g; 38,8 mmol) y [3-amino-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]metanol ([n.º CAS 1427316-37-7] 10,0 g; 39,3 mmol) en 1-butanol (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3,0 ml; 38,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas a 140 °C en un tubo cerrado

herméticamente. El lote se enfrió y se concentró para dar el producto en bruto (25,3 g) que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano / EtOAc, 10-80 %) para dar el producto deseado (10,25 g).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10,30 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,45 - 7,56 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,26 - 7,35 (m, 1 H), 5,46 (s a, 1 H), 4,54 (d, 2 H).

5 **Preparación del Intermedio 28.2:**

***N*-[3-(Clorometil)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

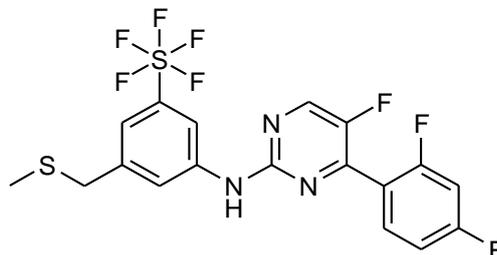


10 Una suspensión de [3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil]metanol (11,42 g; 23,7 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C se trató con cloruro de tionilo (14 ml, 119 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a entre 0 y 25 °C. El lote se concentró para dar el producto en bruto (12,49 g) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, 300K) δ [ppm] = 10,40 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,76 - 7,89 (m, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 1 H), 4,84 (m, 2 H).

Preparación del Intermedio 28.3:

15 **4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina**



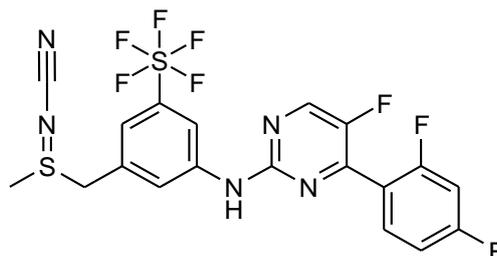
Se añadió metantioato de sodio (3,23 g; 41,4 mmol) en tres porciones a una solución en agitación de *N*-[3-(clorometil)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina (11,4 g; 21,6 mmol) en etanol (100 ml) a -15 °C. El baño de enfriamiento se retiró y el lote se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas.

20 El lote se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado (11,38 g) que se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ [ppm] = 8,45 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,71 - 7,84 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,37 (s a, 2 H), 7,09 (t, 1 H), 6,91 - 7,05 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H).

25 **Preparación del Intermedio 28.4:**

(*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil](metil)-λ⁴-sulfanilidencianamida



30 Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (3,32 g; 11,4 mmol) a una solución en agitación de 4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(metilsulfanil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina (7,47 g; 15,2 mmol) y cianamida

hidrogenada de sodio (1,388 g; 21,2 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C. El lote se agitó durante 60 minutos a 0 °C y después se concentró antes de diluirse con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y agua. El lote se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado para dar el producto con un 80 % de pureza (8,7 g).

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 300K) δ [ppm] = 8,45 (d, 1 H), 8,36 - 8,43 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,05 - 7,12 (m, 1 H), 6,95 - 7,04 (m, 1 H), 4,43 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 2,83 (s, 3 H).

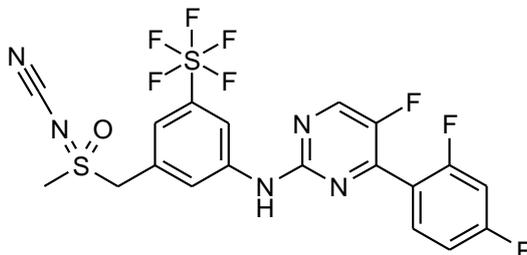
Preparación del producto final:

Se añadió permanganato de potasio (recién molido, 4,2 g; 26,1 mmol) a una solución en agitación de (*rac*)-{[3-{{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]}(metil)-λ⁴-sulfaniliden}cianamida (8,71 g; 13 mmol) en acetona (175 ml) a temperatura ambiente. El lote se agitó a 40 °C durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOH 0 - 6 % en DCM) para dar el producto deseado (5,27 g).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 300K) δ [ppm] = 8,45 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,08 (trd, 1 H), 6,99 (ddd, 1 H), 4,56 - 4,73 (m, 2 H), 3,12 (s, 3 H).

15 Ejemplos 29 y 30:

Enantiómeros de {[3-{{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida

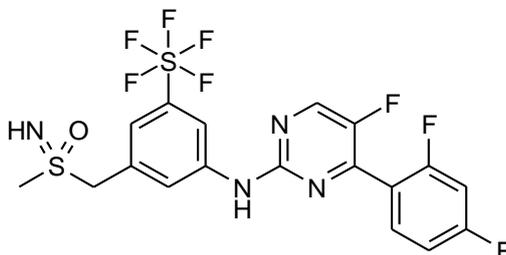


20 Se separó (*rac*)-{[3-{{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,		
<i>Columna:</i>	Chiralpak ID 5 μm 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	CO ₂ / 2-Propanol 85/15		
<i>Flujo:</i>	100 ml/min		
<i>Presión:</i>	150 bar		
<i>Temperatura:</i>	40 °C		
<i>Fase móvil:</i>	5220 mg / 20 ml Acetona /DMF 3:1		
<i>Inyección:</i>	40 x 0,5 ml		
<i>Detección:</i>	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	cantidad en g
Ejemplo 29 Enantiómero 1	5,5 - 6,5	97,80	1,77
Ejemplo 30 Enantiómero 2	7,0 - 8,5	99,41	1,70

Ejemplos 31 y 32:

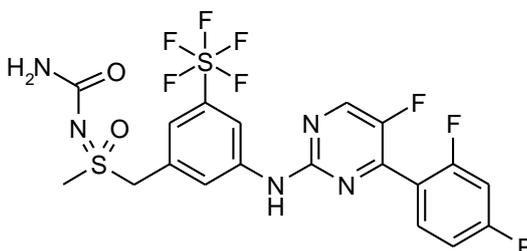
Enantiómeros de 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina



- 5 Los Ejemplos 31 y 32 se prepararon en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 4 usando los enantiómeros individuales de {[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}cianamida (ejemplos 29 y 30)
 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,34 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,43 - 8,49 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,70 (s, 1 H), 2,83 (s, 3 H).
- 10 Ejemplo 31: índice de rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -11,7^\circ \pm 0,10^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)
 Ejemplo 32: índice de rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +13,3^\circ \pm 0,11^\circ$ (c = 1,0000 g/ 100 ml DMSO; T = 20 °C; longitud de onda: 589 nm)

Ejemplos 33 y 34:

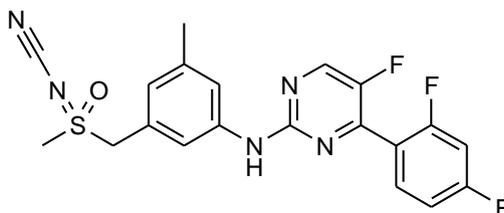
- 15 **Enantiómeros de 1-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}urea**



- Los Ejemplos 33 y 34 se prepararon en condiciones similares a las descritas en la preparación del Ejemplo 7 usando los enantiómeros individuales de {[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)encil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden}cianamida (ejemplos 29 y 30).
- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm] = 10,36 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,01 - 8,07 (m, 1 H), 7,78 - 7,87 (m, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 5,97 - 6,32 (m, 2 H), 4,93 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H)

Ejemplos 35 y 36:

- 25 **Enantiómeros de [(3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida**

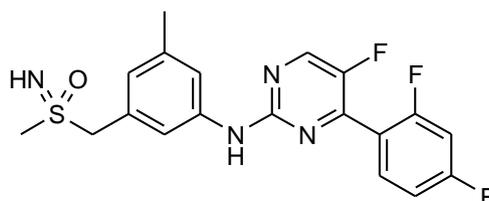


Se separó (*rac*)-[(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilencil)-(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida (Ejemplo 16) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC	
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm	
Disolvente:	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)	
Flujo:	50 ml/min	
Temperatura:	TA	
Solución:	205 mg / 6 ml de DCM/MeOH/DMSO	
Inyección:	10 x 0,6 ml	
Detección:	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 35 Enantiómero 1	5,4 - 9,0	> 99,9
Ejemplo 36 Enantiómero 2	9,0 - 10,7	97,7

Ejemplos 37 y 38:

5 **Enantiómeros de 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}pirimidin-2-amina**

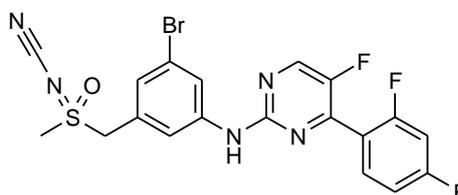


Se separó (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-metil-5-[(S-metilsulfonimidoil)-metil]-fenil}pirimidin-2-amina (Ejemplo 17) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

Sistema:	Agilent: Prep 1200, 2x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC	
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm	
Disolvente:	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)	
Flujo:	25 ml/min	
Temperatura:	TA	
Solución:	270 mg / 6 ml de DCM/MeOH	
Inyección:	10 x 0,6 ml	
Detección:	UV 280 nm	
	Tiempo de retención en min	pureza en %
Ejemplo 37 Enantiómero 1	16,4 - 18,5 min	> 99,9 %
Ejemplo 38 Enantiómero 2	19,2 - 21,8 min	99,3 %

Ejemplos 39 y 40:

10 **Enantiómeros de [(3-Bromo-5-[(4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)encil)-(metil)-oxido-λ⁶-sulfanilid]cianamida**

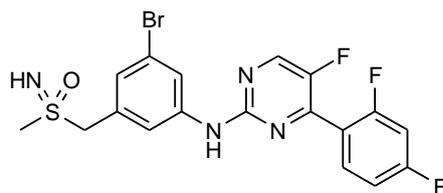


Se separó (*rac*)-[(3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfaniliden] cianamida (Ejemplo 18) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	Hexano / 2-Propanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)		
<i>Flujo:</i>	50 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	101 mg / 6 ml DCM/MeOH		
<i>Inyección:</i>	2 x 3,0 ml		
<i>Detección:</i>	UV 280 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 39 Enantiómero 1	9,9 - 13,9 min	> 99,9 %	
Ejemplo 40 Enantiómero 2	13,9 - 18,7 min	96,1 %	

Ejemplos 41 y 42:

5 **Enantiómeros de N-{3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina**

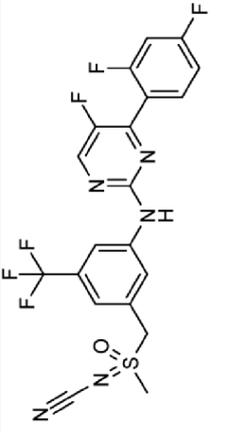
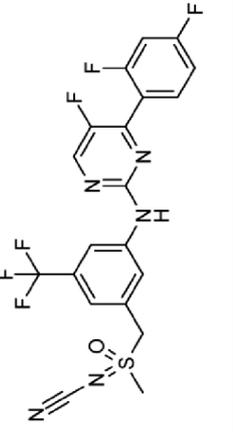
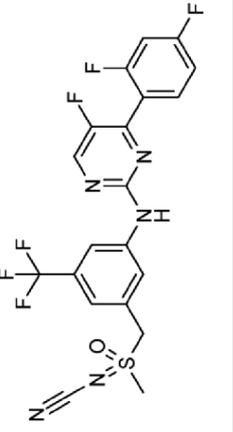


Se separó (*rac*)-[(3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)-oxido- λ^6 -sulfaniliden] cianamida (Ejemplo 19) en los enantiómeros por HPLC quiral preparativa.

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2x Bomba Prep, DLA, MWD, Prep FC		
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 μ m 250x30 mm		
<i>Disolvente:</i>	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)		
<i>Flujo:</i>	20 ml/min		
<i>Temperatura:</i>	TA		
<i>Solución:</i>	188 mg / 2 ml DCM/MeOH 1:1		
<i>Inyección:</i>	6 x 0,33 ml		
<i>Detección:</i>	UV 254 nm		
	Tiempo de retención en min	pureza en %	
Ejemplo 41 Enantiómero 1	7,5 - 11,0 min	>99 %	
Ejemplo 42 Enantiómero 2	12,5 - 19,0 min	98,0 %	

10 La siguiente Tabla 1 proporciona una enumeración de los compuestos descritos en la sección de ejemplos:

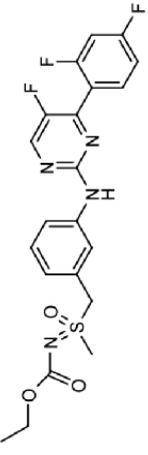
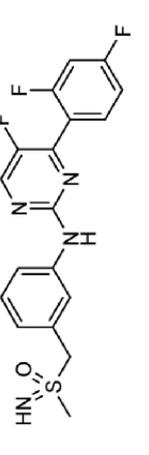
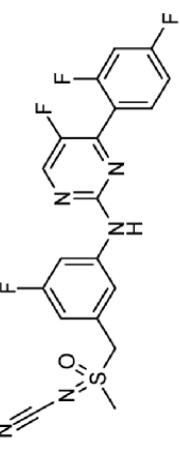
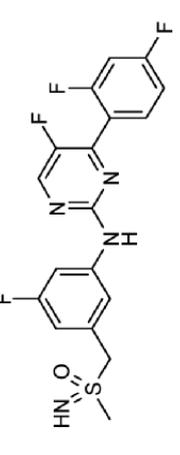
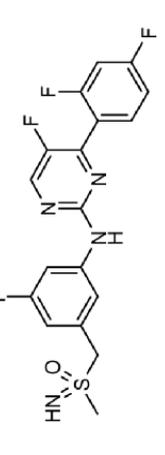
Tabla 1

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
1		(rac)-{3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)benzil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida
2		{3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)benzil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida, enantiómero 1
3		{3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)benzil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}cianamida, enantiómero 2

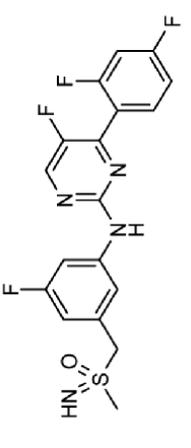
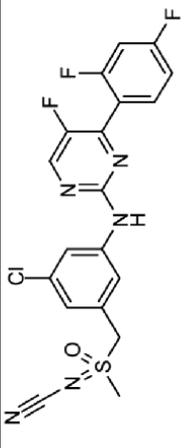
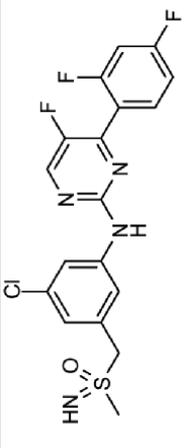
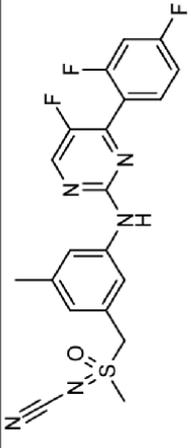
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
4		(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoi)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina
5		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoi)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 1
6		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoi)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 2
7		(rac)-1-[(3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-N ⁶ -sulfaniliden)urea

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
8		(rac)- [(3-[(4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]carbamato de etilo
9		(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
10		(rac)-[(3-[(4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)-5-fluorobencil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
11		(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
12		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1

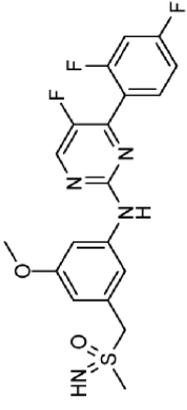
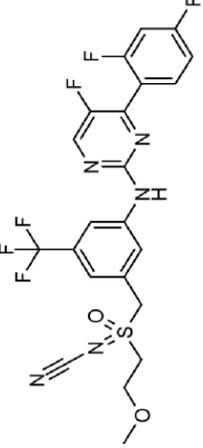
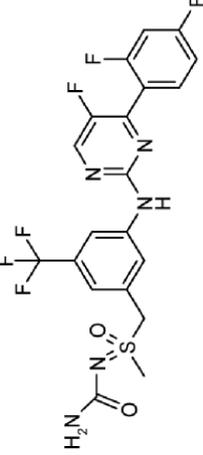
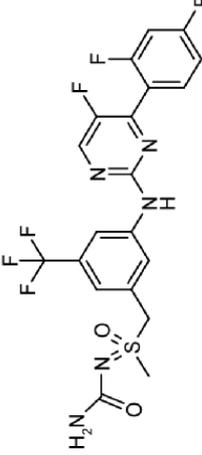
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
13		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-fluoro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2
14		(rac)-1-[(3-Cloro-5-[(4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
15		(rac)-N-{3-Cloro-5-[(S-metilsulfonimidoi)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
16		(rac)-1-[(3-[(4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]-5-metilbencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida

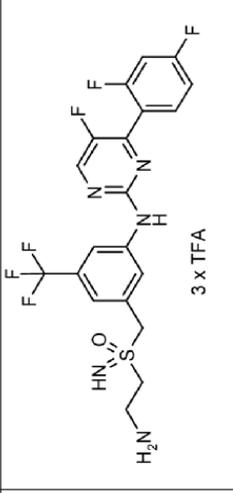
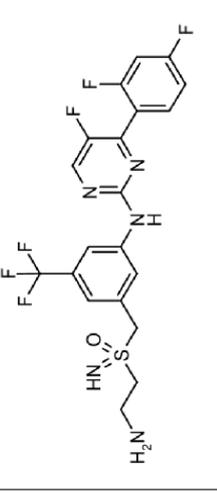
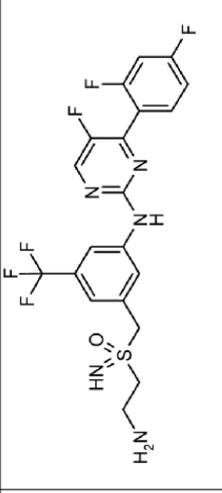
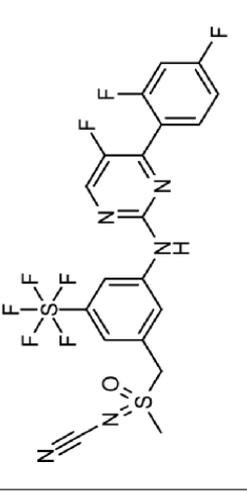
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
17		(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-metil-5-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil)pirimidin-2-amina
18		(rac)-[(3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
19		(rac)-N-(3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidol)metil]fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
20		(rac)-[(3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil)(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
21		(rac)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-metoxi-5-[(S-metilsulfonidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina
22		(rac)-[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil][(2-metoxietil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida
23		1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil][(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}urea; enantiómero 1
24		1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)encil][(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden}urea; enantiómero 2

(continuación)

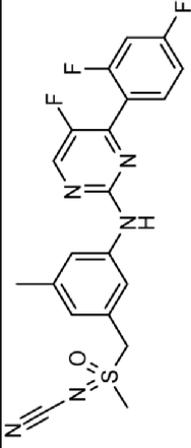
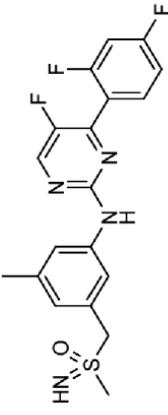
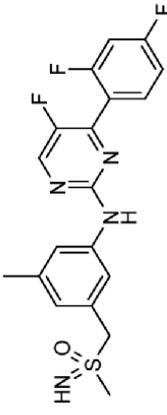
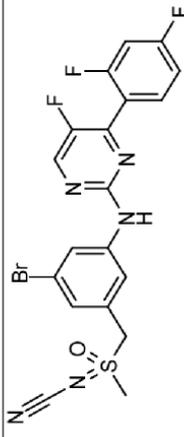
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
25	 <p>3 x TFA</p>	trifluoroacetato de (rac)-N-[3-({S-(2-Aminoetil)sulfonimido}]metil)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina
26		N-[3-({S-(2-Aminoetil)sulfonimido}]metil)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina enantiómero 1
27		N-[3-({S-(2-Aminoetil)sulfonimido}]metil)-5-(trifluorometil)fenil]-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina enantiómero 2
28		(rac)-[3-({4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil](metil)óxido-λ⁶-sulfaniden)cianamida

(continuación)

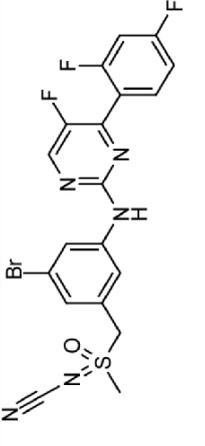
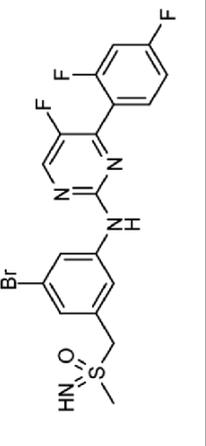
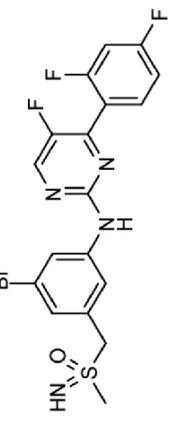
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
29		<p>{3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida; enantiómero 1</p>
30		<p>{3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil]}(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden)cianamida; enantiómero 2</p>
31		<p>4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{3-[(S-metilsulfonimidil)metil]-5-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)encil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1</p>

(continuación)

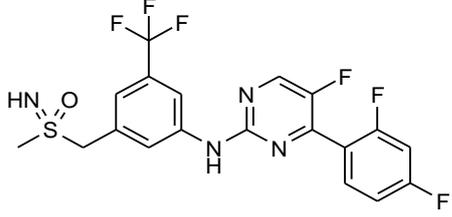
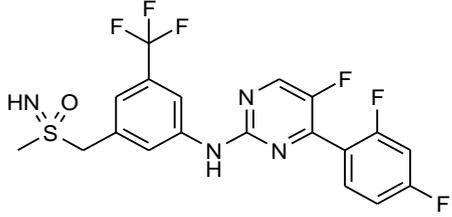
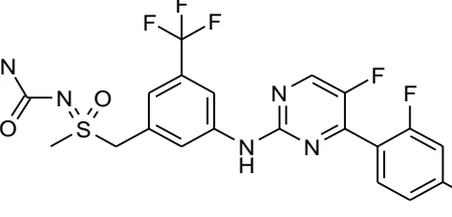
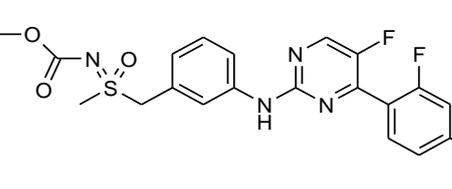
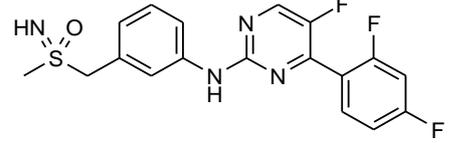
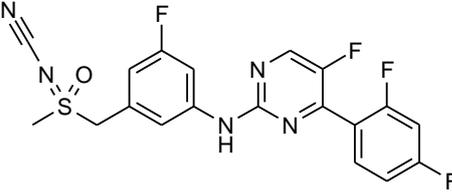
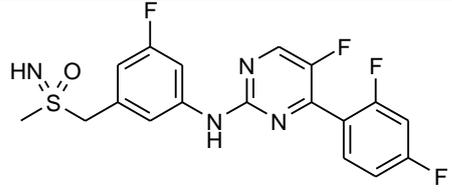
Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
32		4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-(3-[(S-metilsulfonimidol)metil]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenil)pirimidin-2-amina; enantiómero 2
33		1-[(3-[(4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)benzil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]urea; enantiómero 1
34		1-[(3-[(4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il)amino]-5-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)benzil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]urea; enantiómero 2
35		[(3-[(4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il)amino]-5-metilbenzil)-(metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1

(continuación)	
Ejemplo n.º	Nombre del compuesto
36	 <p>[(3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino}-5-metilbencil)-(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2</p>
37	 <p>4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{[3-metil-5-[(S-metilsulforimidoi)]metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1</p>
38	 <p>4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-N-{[3-metil-5-[(S-metilsulforimidoi)]metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2</p>
39	 <p>[(3-Bromo-5-{[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}bencil)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1</p>

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Nombre del compuesto
40		[(3-Bromo-5-{4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il}amino)encil](metil)oxido-λ ⁶ -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2
41		N-(3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 1
42		N-(3-Bromo-5-[(S-metilsulfonimidoyl)metil]fenil)-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 2

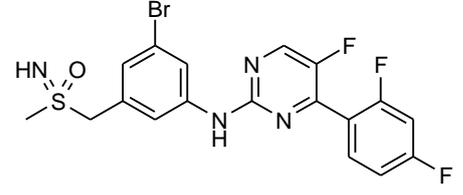
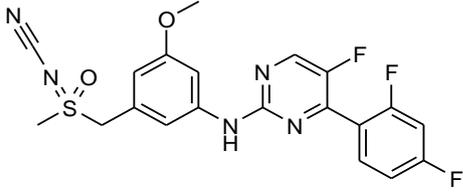
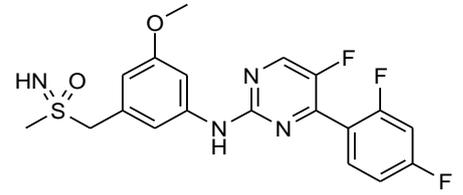
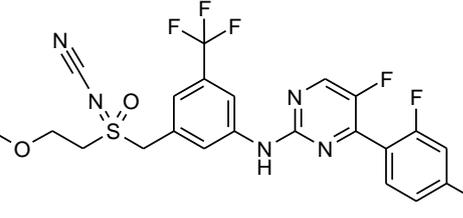
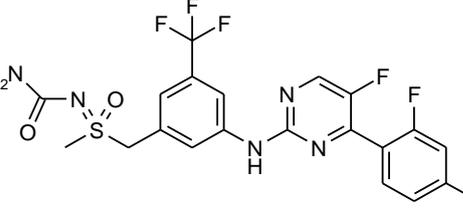
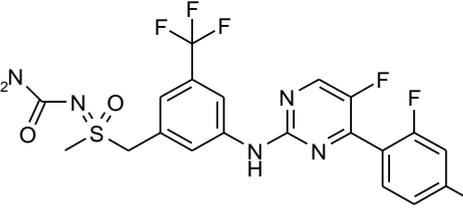
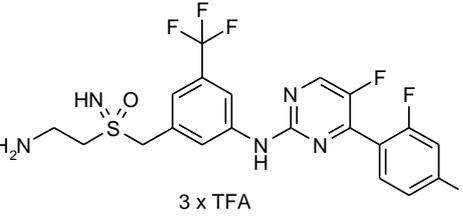
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
5		11	780	235	72
6		13	630	231	50
7		12	1100	105	98
8		25	560	1500	22
9		42	1100	2710	25
10		17	570	289	33
11		33	920	979	28

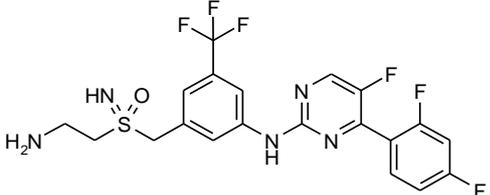
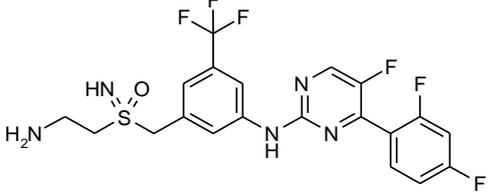
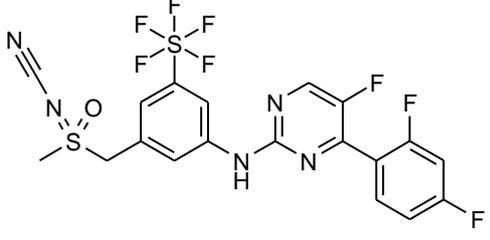
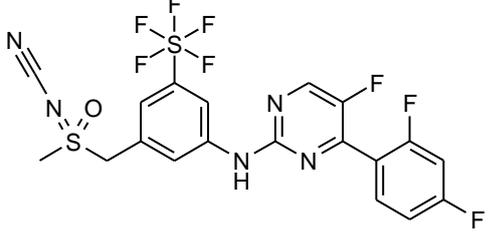
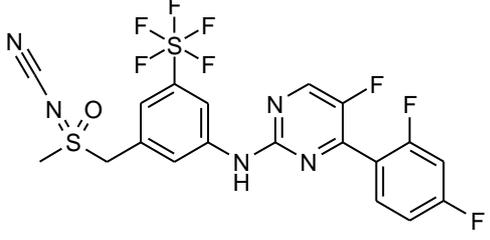
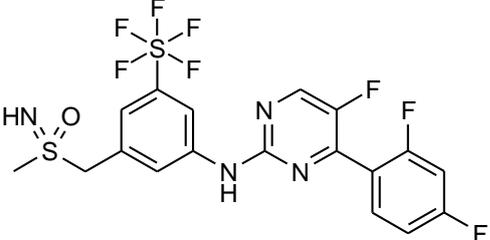
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
12		29	1700	1090	60
13		25	730	1160	29
14		8	530	272	65
15		24	630	892	26
16		6	470	165	73
17		26	480	470	19
18		11	470	175	44

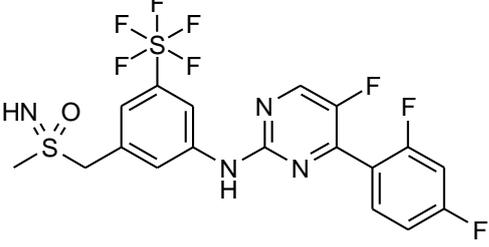
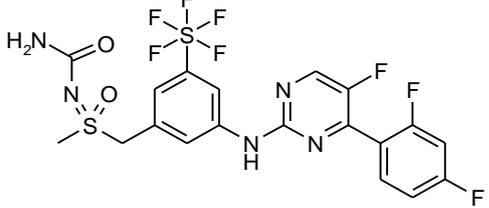
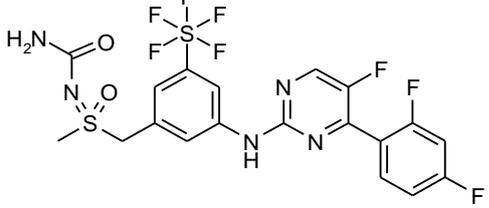
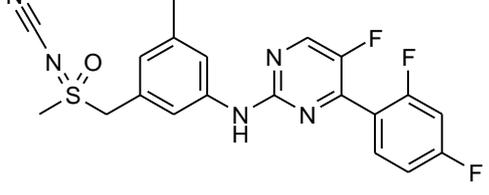
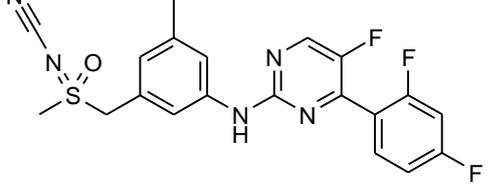
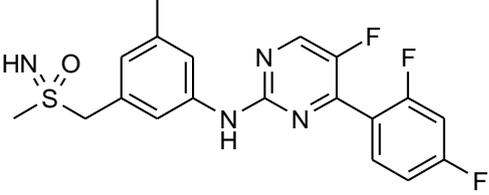
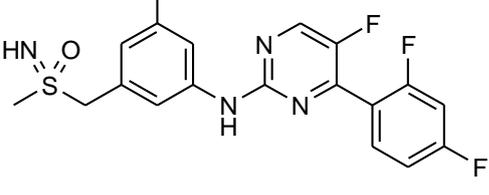
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
19		13	380	n.e.	30
20		3	230	21	93
21		26	1100	1180	41
22		7	1200	19	183
23		4	370	16	88
24		10	670	199	66
25	 <p style="text-align: center;">3 x TFA</p>	85	3200	417	38

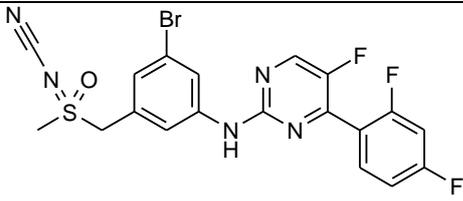
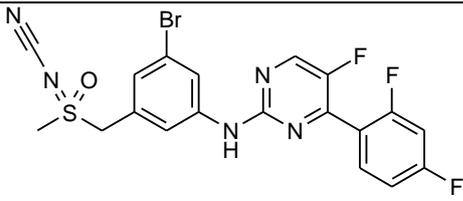
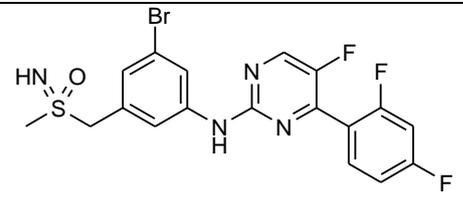
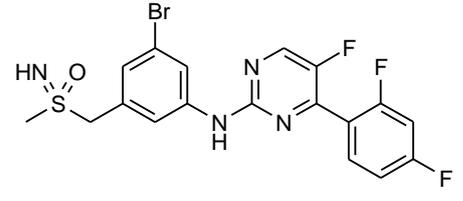
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
26		n.e.	1300	278	n.e.
27		n.e.	1100	276	n.e.
28		6	1300	5	210
29		5	940	8	198
30		4	1500	9	360
31		54	890	7	16

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
32		6	1600	6	263
33		16	1600	99	98
34		4	n.e.	11	n.e.
35		5	390	61	73
36		6	400	177	70
37		36	830	6310	23
38		19	720	6490	38

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤
39		9	430	177	47
40		8	102	n.e.	105
41		18	509	n.e.	28
42		15	470	334	30

Tablas 3a y 3b: Inhibición de proliferación de células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, A2780, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10 y MOLM-13 por compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe precedentemente (Procedimiento 3. de la sección Materiales y Procedimientos). Todos los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM, "n.e." significa que los compuestos no han sido evaluados en este ensayo.

- ①: Número de Ejemplo
- ②: Inhibición de proliferación de células HeLa
- ③: Inhibición de proliferación de células HeLa-MaTu-ADR
- ④: Inhibición de proliferación de células H460
- ⑤: Inhibición de proliferación de células DU145
- ⑥: Inhibición de proliferación de células Caco-2
- ⑦: Inhibición de proliferación de células B16F10
- ⑧: Inhibición de proliferación de células A2780
- ⑨: Inhibición de proliferación de células MOLM-13

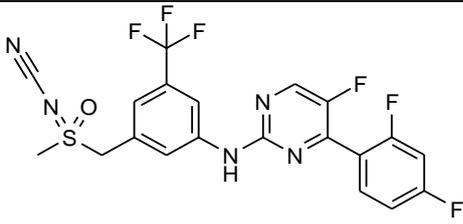
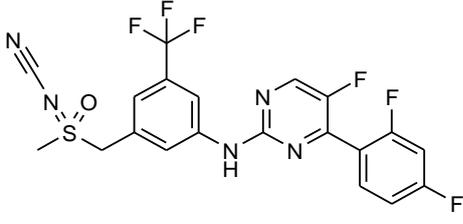
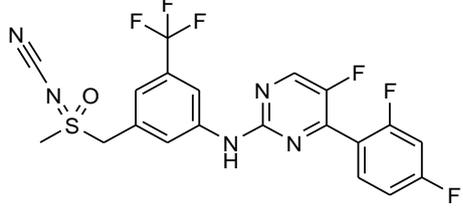
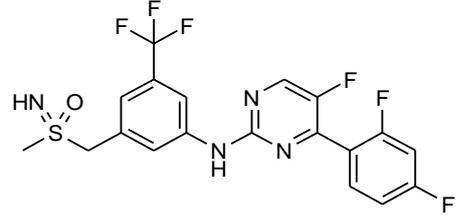
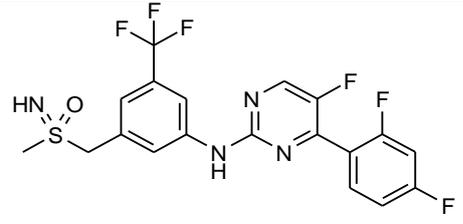
Tabla 3a: Indicaciones representadas por las líneas celulares

Línea celular	Fuente	Indicación
HeLa	ATCC	Tumor cervical humano
NCI-H460	ATCC	Carcinoma pulmonar de célula no pequeña humano
A2780	ECACC	Carcinoma ovárico humano
DU 145	ATCC	Carcinoma de próstata humano independiente de hormona

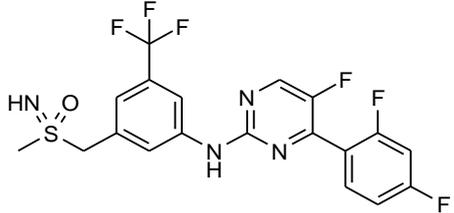
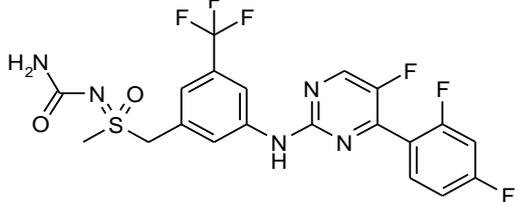
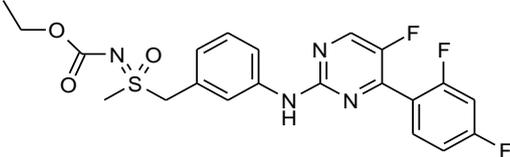
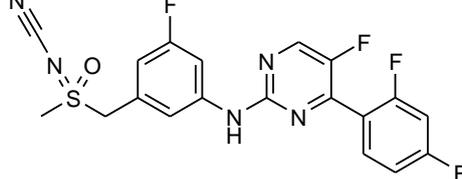
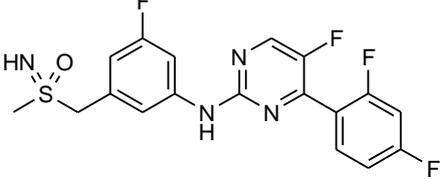
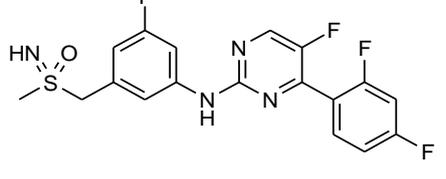
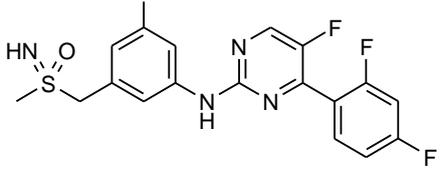
(continuación)

Línea celular	Fuente	Indicación
HeLa-MaTu-ADR	EPO-GmbH Berlin	Carcinoma cervical humano resistente a multifármaco
Caco-2	ATCC	Carcinoma colorrectal humano
B16F10	ATCC	Melanoma de ratón
MOLM-13	DSMZ	Leucemia mieloide aguda humana

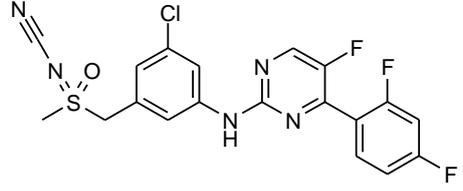
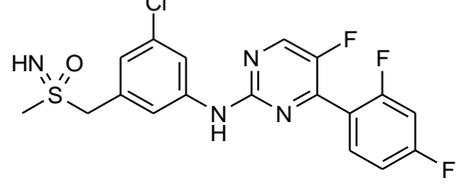
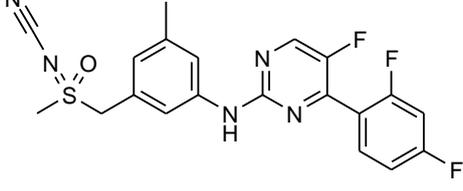
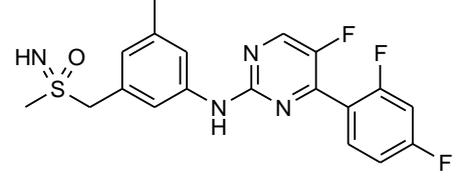
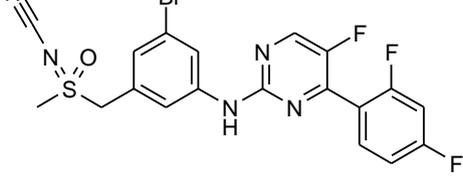
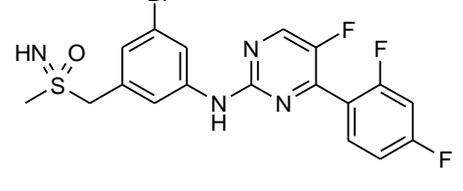
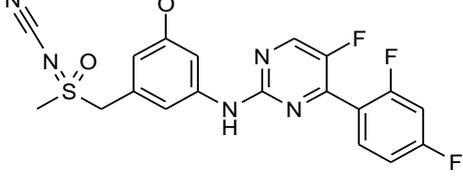
Tabla 3b: Inhibición de proliferación

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
1		440	n.e.						
2		350	320	360	310	300	390	130	n.e.
3		590	200	340	370	300	340	260	n.e.
4		960	n.e.						
5		840	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	95	316

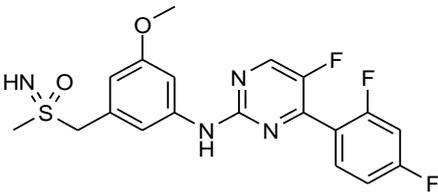
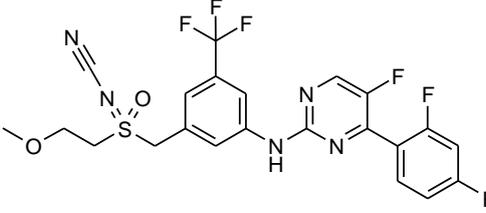
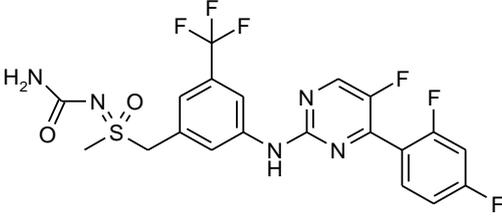
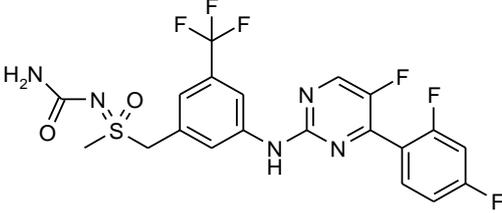
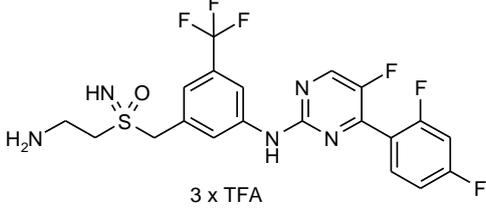
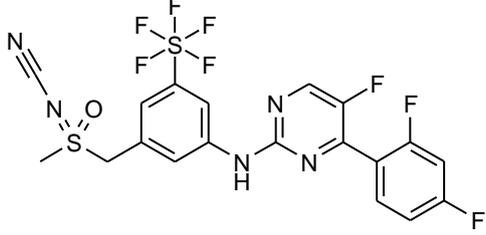
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6		950	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	300	374
7		470	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
8		4470	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
10		1050	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	430	n.e.
11		1320	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	900	n.e.
12		1940	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	>1000	n.e.
13		1760	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	>1000	n.e.

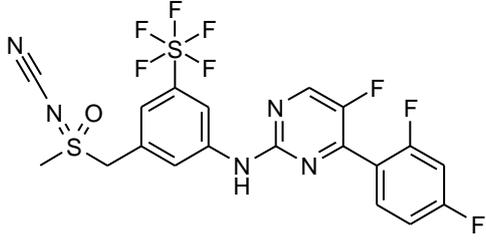
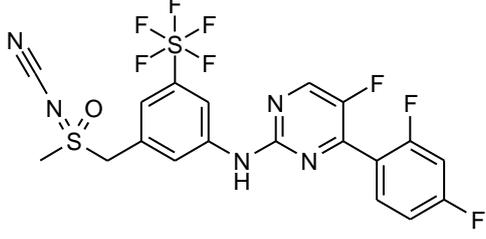
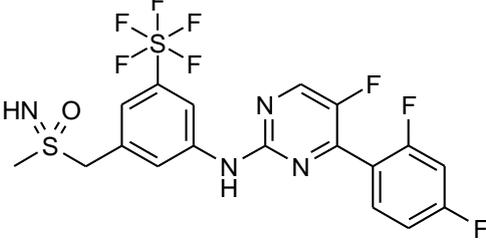
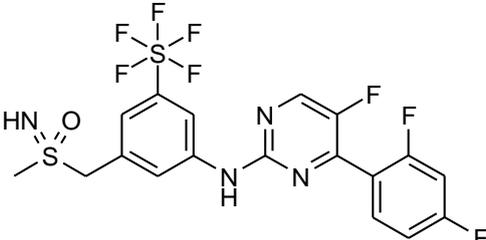
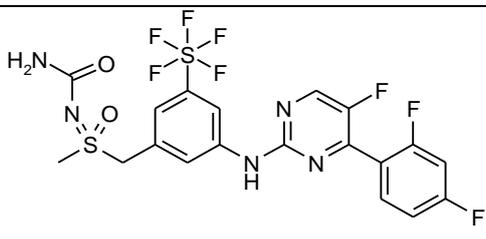
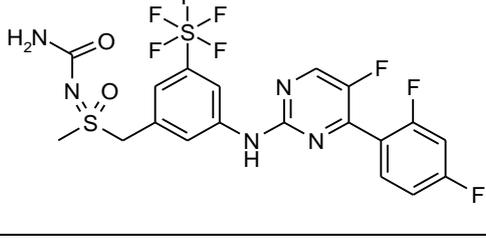
(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14		1020	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	540	n.e.
15		2210	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	110	n.e.
16		850	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	300	n.e.
17		1360	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	180	n.e.
18		1050	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	110	n.e.
19		1600	n.e.						
20		320	330	384	340	344	321	n.e.	n.e.

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21		780	n.e.						
22		900	n.e.						
23		290	200	350	250	230	380	970	n.e.
24		910	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	320	n.e.
25	 <p data-bbox="534 1500 614 1534">3 x TFA</p>	2210	n.e.						
28		262	120	359	311	222	363	185	145

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29		178	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	96	92
30		359	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	167	141
31		501	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	279	281
32		331	304	483	397	282	406	268	165
33		278	495	675	507	716	611	246	200
34		172	134	317	142	202	323	99	39

(continuación)

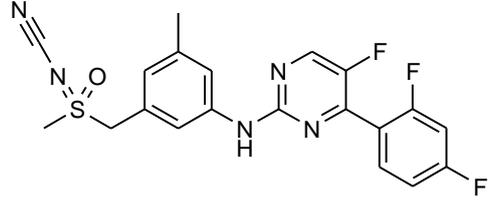
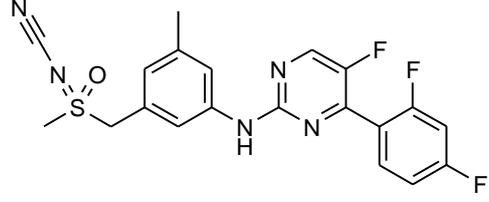
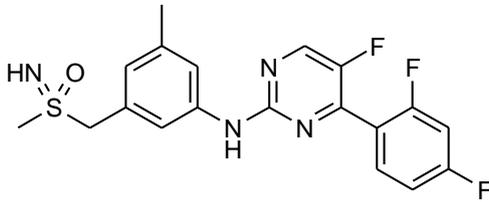
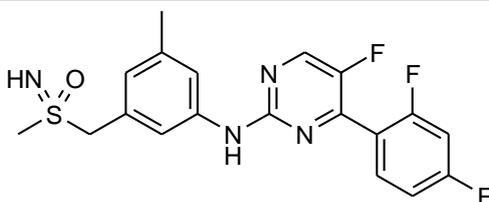
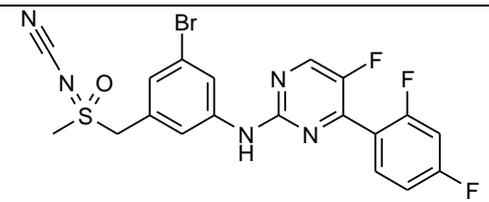
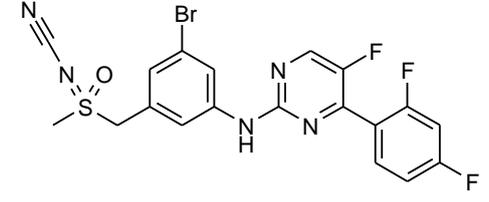
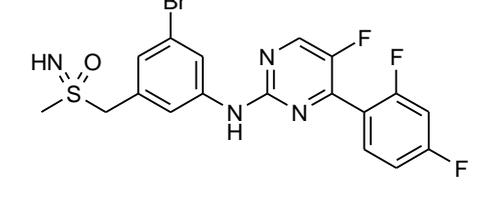
①	Estructura del compuesto	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35		458	n.e.	n.e.	n.t	n.t	n.t	327	n.t
36		1020	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	338	n.e.
37		1080	n.e.						
38		649	n.e.						
39		1060	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	619	n.e.
40		697	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	371	n.e.
42		1060	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	1000	946

Tabla 4: Inhibición de anhidrasa carbónica-1 y anhidrasa carbónica-2 según se determinó mediante el Procedimiento 4.

- ①: Número de Compuesto
 ②: Inhibición de anhidrasa carbónica-1: los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM.
 ③ Inhibición de anhidrasa carbónica-2: los valores de CI_{50} (concentración inhibitoria a 50% del efecto máximo) se indican en nM.

5

Tabla 4

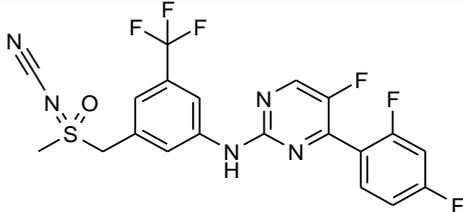
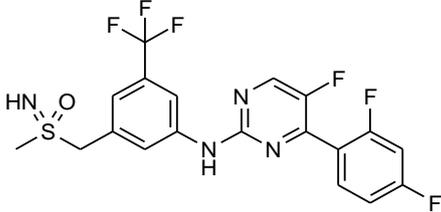
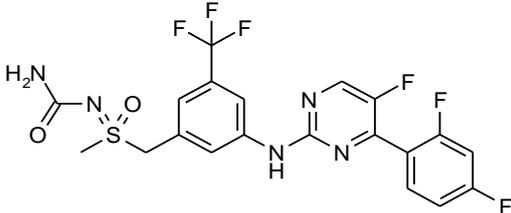
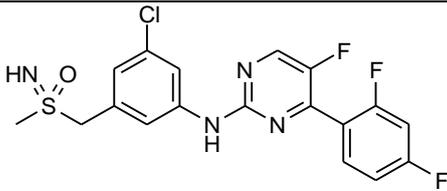
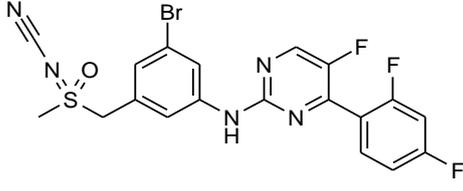
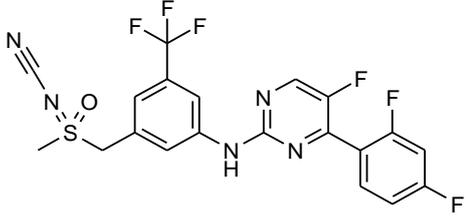
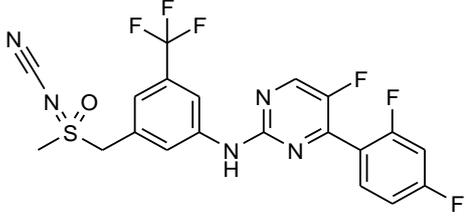
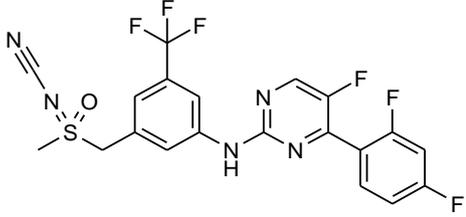
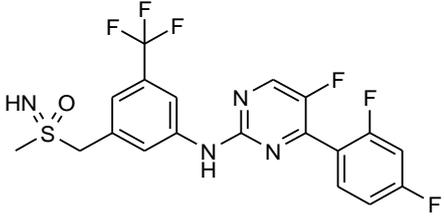
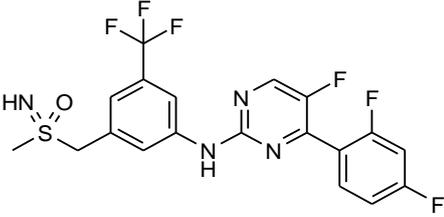
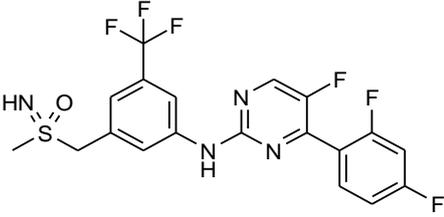
①	Estructura del compuesto	②	③
1		>10000	>10000
4		>10000	>10000
7		>10000	>10000
15		>10000	>10000
18		>10000	>10000

Tabla 5: Estabilidad en hepatocitos de rata y $t_{1/2}$ en ratas después de la administración intravenosa según se determinó mediante el procedimiento 5. y el procedimiento 6. como se describe precedentemente.

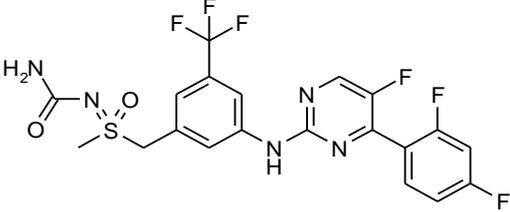
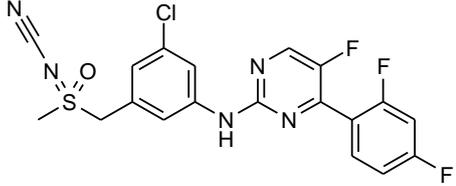
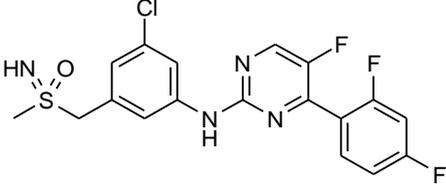
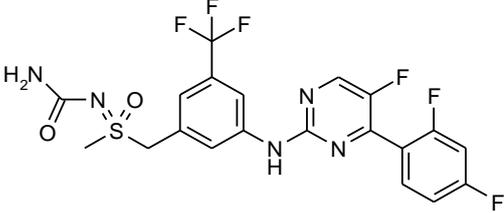
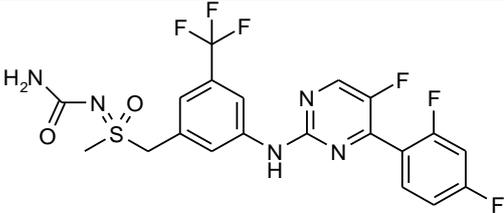
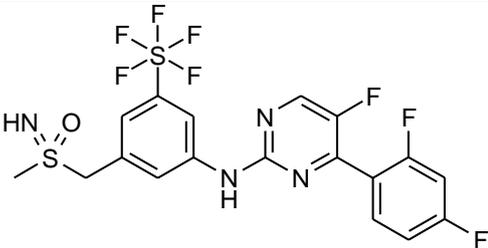
- ①: Número de Compuesto
 ②: Biodisponibilidad oral máxima calculada ($F_{máx}$) basada en los datos de estabilidad en hepatocitos de rata.
 ③ $t_{1/2}$: vida media terminal (en h) del estudio de ratas *in vivo*.

15

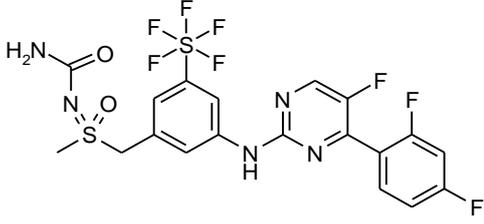
Tabla 5

①	Estructura del compuesto	②	③
1		75%	n.d.
2		79%	4,3 h
3		76%	n.d.
4		91%	4,5 h
5		77%	n.d.
6		71%	n.d.

(continuación)

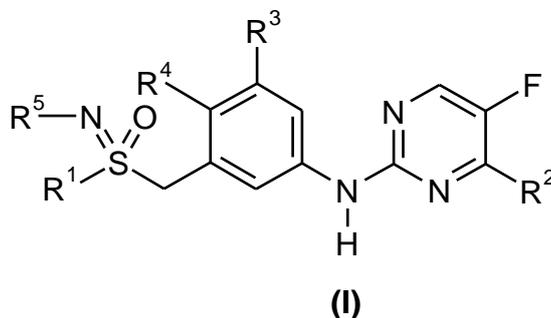
①	Estructura del compuesto	②	③
7		80%	n.d.
14		75%	n.d.
15		79%	n.d.
23		93%	n.d.
24		82%	n.d.
32		91%	15 h

(continuación)

①	Estructura del compuesto	②	③
34	 <p>The chemical structure of compound 34 consists of a central benzene ring. At the 1-position, there is a methanesulfonyl group (-SO₂CH₃). At the 2-position, there is a carbamoyl group (-NH-C(=O)-NH₂). At the 4-position, there is a trifluoromethyl group (-CF₃). At the 5-position, there is an amino group (-NH-) that is part of a 2-amino-4,6-difluoropyrimidin-5-yl substituent. The pyrimidine ring has fluorine atoms at the 4 and 6 positions.</p>	90%	n.d.

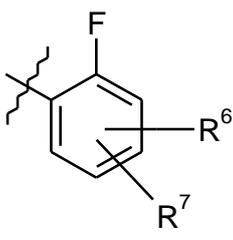
REIVINDICACIONES

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 , heterociclilo, 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, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;
- 10 R^2 representa el grupo



- R^3 , R^4 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, ciano, $-SF_5$, alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , hidroxilo, halo-alquil C_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
- 15 R^5 representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-P(O)(OR^{11})_2$, $-CH_2OP(OR^{11})_2$, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo, heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, ciano, 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 R^6 , R^7 representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, 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^8 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 ;
- 25 R^9 , R^{10} representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo, en el que dicho grupo alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , heterociclil-, fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados 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_1-C_3 , fluoroalcoxi C_1-C_3 , o
- 30 R^9 y R^{10} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R^{11} representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C_1-C_4 o bencilo,

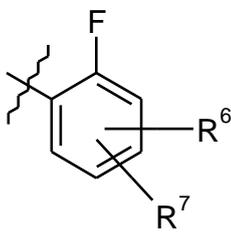
y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo, con la condición de que el compuesto no sea

- 35 [(3-([4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino)encil)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo racémico.

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

R^1 representa un grupo seleccionado entre alquil C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 , fenilo o fenil-alquil C_1-C_3 , en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno o dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, halógeno, halo-alquil C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoroalcoxi

C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;
R² representa el grupo



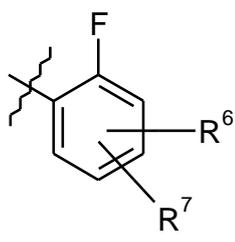
- 5 R³ R⁴ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, fenilo, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃, cicloalquil C₃-C₅- o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre hidroxilo, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, aminas cíclicas;
- 15 R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 20 R⁸ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclil-, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-;
- 25 R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclil-, fenilo o bencilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅-, heterociclil-, fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, acetilamino-, N-metil-N-acetilamino-, aminas cíclicas, halo-alquil C₁-C₃-, fluoroalcoxi C₁-C₃-; o
- R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo seleccionado entre alquil C₁-C₆-, en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, aminas cíclicas, hidroxilo, -OP(O)(OH)₂;

R² representa el grupo



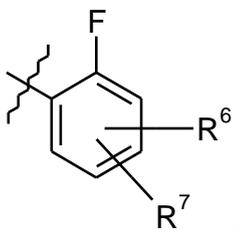
- 30 R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, -SF₅, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃- o halo-alquil C₁-C₃-;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
- 35 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, -P(O)(OR¹¹)₂, -CH₂OP(OR¹¹)₂ o alquilo C₁-C₃, en el que dicho grupo alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;
- R⁶, R⁷ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, átomo de flúor, alquil C₁-C₃-;
- 40 R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno, alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo, en el que dicho grupo alquil C₁-C₃-, cicloalquil C₃-C₅- o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, de manera idéntica o diferente, seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquil C₁-C₃-, alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino-, o
- R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una amina cíclica;
- R¹¹ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquilo C₁-C₂,

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃; en el que dicho grupo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C₁-C₃-, -NH₂, alquilamino-, dialquilamino- o aminas cíclicas;

5 R² representa el grupo



R³ representa un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno o un grupo -SF₅, alquil C₁-C₃- o fluoro-alquilo C₁-C₃;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

10 R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰;

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

R⁹, R¹⁰ representan, en forma independiente entre sí, un grupo seleccionado entre hidrógeno o alquil C₁-C₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo metilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo;

R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

R³ representa un grupo seleccionado entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo, metoxi o trifluorometilo;

20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

R¹ representa un grupo metilo, 2-aminoetilo o 2-metoxietilo;

R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

25 R³ representa un grupo seleccionado entre flúor, cloro, bromo, -SF₅, metilo o trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂;

y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

30 R¹ representa un grupo metilo;

R² representa un grupo 2,4-difluorofenilo;

R³ representa un grupo -SF₅ o trifluorometilo;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno;

R⁵ representa un grupo seleccionado entre un átomo de hidrógeno, ciano, -C(O)NH₂,

35 y los enantiómeros, diasterómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

– (*rac*)-{[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida;

40 – {[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 1;

– {[3-{[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino}-5-(trifluorometil)encil](metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden}cianamida, enantiómero 2;

– (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina;

45 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 1;

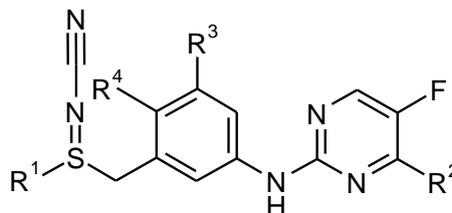
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}pirimidin-2-amina, enantiómero 2;
- (*rac*)-1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea;
- 5 – (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]carbamato de etilo;
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-fluorobencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- 10 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-fluoro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- (*rac*)-[[3-Cloro-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-*N*-{3-Cloro-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- 15 – (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- (*rac*)-*N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-metoxibencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- 20 – (*rac*)-4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metoxi-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}pirimidin-2-amina;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](2-metoxietil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea; enantiómero 1;
- 25 – 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(trifluorometil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea; enantiómero 2;
- trifluoroacetato de (*rac*)-*N*-{3-[(*S*-2-Aminoetil)sulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina;
- 30 – *N*-{3-[(*S*-2-Aminoetil)sulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- *N*-{3-[(*S*-2-Aminoetil)sulfonimidoil)metil]-5-(trifluorometil)fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- (*rac*)-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida;
- 35 – [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- 40 – 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea; enantiómero 1;
- 45 – 1-[[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]-5-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]urea; enantiómero 2;
- [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- 50 – [[3-[[4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]amino]-5-metilbencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- 4-(2,4-Difluorofenil)-5-fluoro-*N*-{3-metil-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]-fenil}pirimidin-2-amina; enantiómero 2;
- [[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 1;
- 55 – [[3-Bromo-5-[[4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-il]amino]bencil](metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]cianamida; enantiómero 2;
- *N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 1;
- *N*-{3-Bromo-5-[(*S*-metilsulfonimidoil)metil]fenil}-4-(2,4-difluorofenil)-5-fluoropirimidin-2-amina; enantiómero 2,

60 y los enantiómeros, diastereómeros, sales, solvatos o sales de solvatos del mismo.

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

de enfermedades cardiovasculares.

10. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento y/o profilaxis de carcinomas de pulmón, carcinomas de próstata, carcinomas cervicales, carcinomas colorrectales, melanomas, carcinomas de ovario o leucemias.
- 5 11. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con al menos uno o más principios activos adicionales.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos hiperproliferativos, de enfermedades infecciosas inducidas por virus y/o de enfermedades cardiovasculares.
- 15 15. Un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tienen un grupo ciano como grupo R⁵, procedimiento en el cual un compuesto de fórmula (15)



15

- 20 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para el compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, se oxida usando una sal alcalina de ácido permangánico en una cetona alifática de la fórmula alquil C₁-C₂-C(=O)-alquilo C₁-C₂, para dar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, en la que R⁵ es un grupo ciano, y el compuesto resultante opcionalmente se hace reaccionar con los (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos correspondientes para dar los solvatos, sales y/o solvatos de las sales del mismo.