

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 716**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 239/70** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2014 PCT/EP2014/000274**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14117948**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2014 E 14702749 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.05.2017 EP 2951173**

54 Título: **Nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos**

30 Prioridad:

**04.02.2013 EP 13000550**  
**04.02.2013 US 201361760197 P**  
**03.05.2013 EP 13002373**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.10.2017**

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)**  
**Zieglerstrasse 6**  
**52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**KONETZKI, INGO;**  
**JAKOB, FLORIAN;**  
**CRAAN, TOBIAS;**  
**HESSLINGER, CHRISTIAN;**  
**RATCLIFFE, PAUL y**  
**SHIERS, JASON J.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 637 716 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

## Nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina condensados sustituidos y a su utilización como medicamentos.

Es sabido que determinados compuestos de pirimidina son adecuados para inhibir fosfodiesterasas (abreviadas como PDE) específicas. Las fosfodiesterasas, o más exactamente las 3',5'-ciclonucleótido fosfodiesterasas, son enzimas que catalizan la hidrólisis de los segundos mensajeros AMPc (adenosin monofosfato cíclico) y GMPc (guanosin monofosfato cíclico) a 5'-AMP (5'-adenosin monofosfato) y 5'-GMP (5'-guanosin monofosfato).  
10 Por consiguiente, la inhibición de fosfodiesterasas representa un mecanismo para modular procesos celulares y puede emplearse para aliviar o curar estados de enfermedad.

Por ejemplo, el documento WO 95/01338 A1 describe cómo se pueden utilizar inhibidores de PDE adecuados para tratar enfermedades respiratorias inflamatorias, dermatosis y otras enfermedades proliferativas, inflamatorias y alérgicas de la piel. Además, el documento WO 95/01338 A1 propone que estos inhibidores de PDE pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades basadas en una liberación excesiva de TNF y leucotrienos, por ejemplo enfermedades del espectro de las artritis (artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis y otras afecciones artríticas). La publicación internacional propone además el uso de inhibidores de PDE como medicamentos para enfermedades del sistema inmunitario (por ejemplo SIDA), síntomas de fallo cardiovascular e inflamaciones generalizadas del sistema gastrointestinal (por ejemplo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades basadas en reacciones adversas inmunológicas alérgicas y/o crónicas del tracto respiratorio superior (espacio faríngeo lateral, nariz) y regiones adyacentes (senos, ojos), por ejemplo rinitis/sinusitis alérgica, rinitis/sinusitis crónica, conjuntivitis alérgica y pólipos nasales, pero también es posible tratar enfermedades del corazón con inhibidores de PDE, por ejemplo insuficiencias cardíacas, o enfermedades que pueden tratarse debido al efecto de relajamiento tisular de los inhibidores de PDE, por ejemplo los cólicos nefríticos y uretrales relacionados con cálculos renales.  
15  
20  
25

Las fosfodiesterasas son un grupo de enzimas que abarcan 11 familias de genes (PDE1-11), que se diferencian, entre otras cosas, en su afinidad por el AMPc y el GMPc.

La inhibición de las familias de genes individuales con sustancias adecuadas es el objeto de investigaciones de largo alcance. Un inhibidor de PDE5 conocido es el sildenafil, que está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Viagra<sup>TM</sup> y que se utiliza principalmente para el tratamiento de la disfunción eréctil.  
30

El descubrimiento de que el segundo mensajero AMPc representa un papel importante en muchos procesos inflamatorios y que la PDE4 es fuertemente expresada en células que controlan procesos inflamatorios (véase, entre otros, Schudt, C. et al. (1995), PDE isoenzymes as targets for anti-asthma drugs, *European Respiratory Journal* **8**, 1179-1183) ha conducido al desarrollo de inhibidores de PDE4 de efecto antiinflamatorio. Uno de estos inhibidores de PDE4 de efecto antiinflamatorio es, por ejemplo, roflumilast (conocido bajo el nombre comercial Daxas®), que ha sido aprobado como medicamento para el tratamiento de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Sin embargo, además del efecto antiinflamatorio deseado del roflumilast, también se observan efectos secundarios, por ejemplo náuseas, diarrea y dolores de cabeza, que limitan la dosis en humanos.  
35

Con otros inhibidores de PDE4 también se han observado efectos secundarios no deseables en humanos, por lo que el intervalo terapéutico (ventana terapéutica) de estos medicamentos es relativamente estrecho. Por tanto, sería deseable disponer de inhibidores de PDE4 con pocos efectos secundarios y una mejor ventana terapéutica.  
40

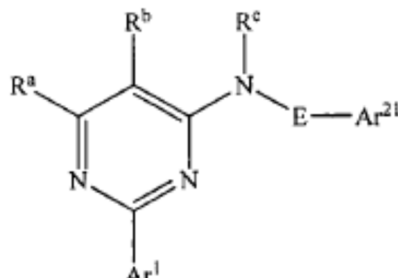
La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es específica de AMPc e incluye 4 subtipos diferentes (PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D). Tal como se describe más abajo, se han hecho esfuerzos para descubrir inhibidores de PDE4 selectivos de subtipos, sobre todo inhibidores selectivos de PDE4B, que tengan efectos secundarios menos graves o que no tengan efectos secundarios, para aumentar significativamente el rango terapéutico de estos compuestos.  
45

La inhibición de PDE4D está asociada con la aparición de efectos secundarios no deseables, por ejemplo diarrea, vómitos y náuseas (a este respecto, véase Mori, F. et al. (2010), The human area postrema and other nuclei related to the emetic reflex express cAMP phosphodiesterases 4B and 4D, *Journal of Chemical Neuroanatomy* **40**, 36-42; Press, N.J.; Banner K. H (2009), PDE4 inhibitors - A review of the current field, *Progress in Medicinal Chemistry* **47**, 37-74; Robichaud, A. et al. (2002), Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens  $\alpha$ 2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis, *The Journal of Clinical Investigation* **110**, 1045-52; o Lee et al., (2007), Dynamic regulation of CFTR by competitive interactions of molecular adaptors, *Journal of Biological Chemistry* **282**, 10414- 10422); o Giembycz, M.A. (2002). 4D or not 4D - the emetogenic basis of PDE4 inhibitors uncovered? *Trends in Pharmacological Sciences* **23**, 548).  
50  
55

En el artículo titulado "Discovery of selective PDE4B inhibitors" publicado en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19 (2009) pp. 3174-3176, Kenji et al. dan a conocer treinta y cinco compuestos de pirimidina que tienen

selectividad PDE4B. En dicho documento se indica que algunos de los compuestos muestran una actividad inhibitoria contra PDE4B 10 veces mayor que contra PDE4D.

- Los compuestos examinados por Kenji et al. están esencialmente representados por la fórmula general descrita en el documento US 2006/0293343A1. El documento US 2006/0293343A1 describe compuestos de pirimidina 5  
inhibidores de PDE4 farmacéuticamente eficaces de efecto antiinflamatorio, con la siguiente fórmula general:



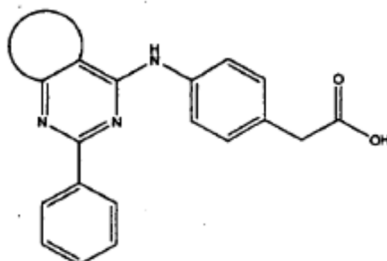
donde

- Ar<sup>1</sup> es furilo, tienilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo o benzotiazolilo, opcionalmente sustituidos;  
E es un enlace simple o metileno;  
10 Ar<sup>21</sup> es un fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido;  
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son en cada caso, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, tioalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, pudiendo cada uno de ellos estar opcionalmente sustituido;  
y  
R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

- 15 En el artículo de Kenji et al., los autores describen el examen de diversas relaciones actividad-estructura, analizando entre otras cosas la influencia de los sustituyentes en las posiciones 5 y 6 del anillo pirimidina (el sustituyente en la posición 5 corresponde a R<sup>b</sup> en la fórmula general arriba mostrada, que se obtuvo del documento US 2006/0293343A1, y el sustituyente en la posición 6 corresponde a R<sup>a</sup>). De dicho artículo se puede deducir que, cuando un grupo alilo, etilo, ciano o formilo está unido en la posición 5 del anillo de pirimidina, se obtienen compuestos de PDE4B selectivos sumamente eficaces. Sin embargo, si existe un grupo químico más grande en la misma posición, la actividad inhibitoria de los compuestos analizados disminuye. En 20 relación con posibles modificaciones de los sustituyentes en la posición 6 del anillo de pirimidina, los autores determinan que, si el metilo se sustituye por etilo en esta posición, la actividad del compuesto aumenta y la selectividad disminuye. Por tanto, los autores razonan que los cambios en la posición 5 y/o 6 del anillo de 25 pirimidina influyen en la actividad y la selectividad del compuesto de pirimidina. Los autores se refieren a efectos estéricos, sin dar sin embargo ninguna información adicional sobre cómo se puede influir en la selectividad sin perder actividad inhibitoria.

- Además, el documento WO2009/050248 A1 describe compuestos piperidino-dihidrotienopirimidina sustituidos para su uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades respiratorias o gastrointestinales, enfermedades 30 inflamatorias de las articulaciones, la piel o los ojos, enfermedades del sistema nervioso periférico o central, y cánceres.

- En un artículo no revisado de Goto, T. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (2013), titulado "Identification of the fused bicyclic 4-amino-2-phenylpyrimidine derivatives as novel and potent PDE4 inhibitors", que se publicó en línea el 3 de abril de 2013 y que ahora está publicado en Bioorg. Med. Chem. Lett. 23 (2013) 3325-3328, se describen 35 varios compuestos bicíclicos fusionados que tienen actividad inhibitoria de PDE4B. Algunos compuestos indicados en este artículo están representados por la siguiente fórmula:

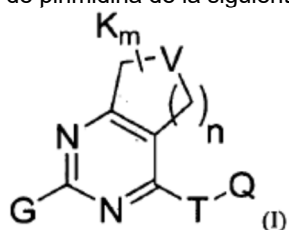


- En base a la técnica anterior, el objeto de la presente invención era encontrar compuestos que preferiblemente fueran selectivos de PDE4B (es decir, compuestos activos o composiciones que, con una cantidad particular 40 de ingrediente activo, inhiben PDE4B sin inhibir o inhibiendo solo débilmente el subtipo PDE4D). La ventaja de esta selectividad de PDE4B, tal como se menciona más arriba, es que no se producen diversos efectos

5 secundarios o solo lo hacen en pequeña medida y, por tanto, se consigue un mayor rango terapéutico (ventana terapéutica) del ingrediente activo farmacéutico. El rango terapéutico de un ingrediente activo farmacéutico o medicamento describe la d entre su dosis terapéutica y una dosis que conduciría a un efecto tóxico o no deseado. Cuanto mayor es el rango terapéutico, menos frecuente o más improbable es que se produzcan determinados efectos tóxicos o no deseados y, por tanto, más seguro y tolerable es el ingrediente activo farmacéutico o medicamento. El rango terapéutico también se denomina a menudo ventana terapéutica o índice terapéutico. Estos nombres se utilizan como sinónimos en la presente solicitud.

10 Los inventores han descubierto ahora compuestos de pirimidina que tienen la propiedad inhibidora y selectiva de PDE4B deseada y son superiores a los compuestos de pirimidina correspondientes del estado anterior de la técnica. Por consiguiente, dichos compuestos son particularmente adecuados para el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que resulta ventajosa la inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

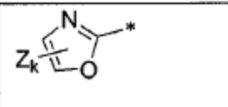
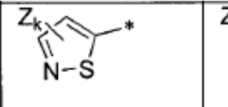
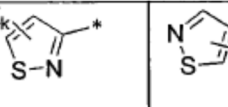
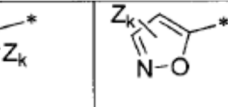

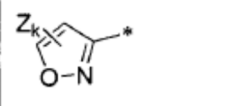
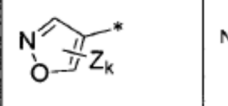
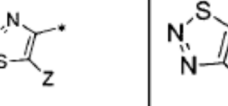
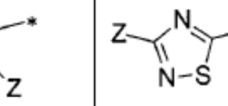

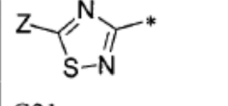
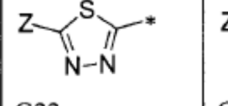
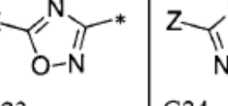
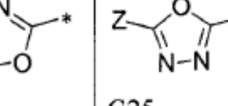

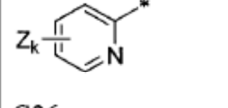
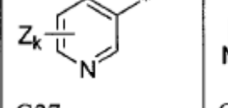
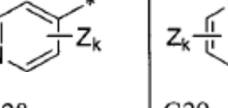
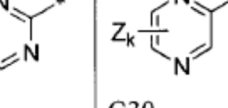

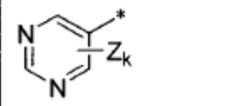
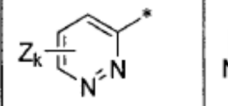
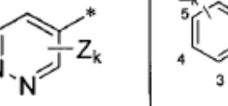

Así, la invención se refiere a compuestos de pirimidina de la siguiente fórmula general (I)



15 donde

G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z; G representa preferentemente un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferiblemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferiblemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferiblemente uno o dos sustituyentes) Z; o G representa preferentemente uno de los siguientes grupos G1 a G34 opcionalmente sustituidos

<p>G1</p>	<p>G2</p>	<p>G3</p>	<p>G4</p>	<p>G5</p>
<p>G6</p>	<p>G7</p>	<p>G8</p>	<p>G9</p>	<p>G10</p>

 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20
 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	

donde el sitio marcado con un asterisco (\*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo pirimidina;

5 G se selecciona, de forma particularmente preferente, entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17 y G34; de forma totalmente preferente G se selecciona entre G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13 y G34;

10 Z representa, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, OH o CN, así como S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CO-NH<sub>2</sub>, CO-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o CO-N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, y donde los alquilo mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos; Z representa preferentemente, independientemente entre sí, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, SCH<sub>3</sub>, Cl, F, OH y CN, así como Br, CONH<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

V representa CH<sub>2</sub> o un grupo S(O)<sub>x</sub>, siendo x igual a 0, 1 o 2 (es decir S, SO o SO<sub>2</sub>), mientras que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo CH<sub>2</sub> pueden sustituirse por el mismo sustituyente K o por sustituyentes K diferentes;

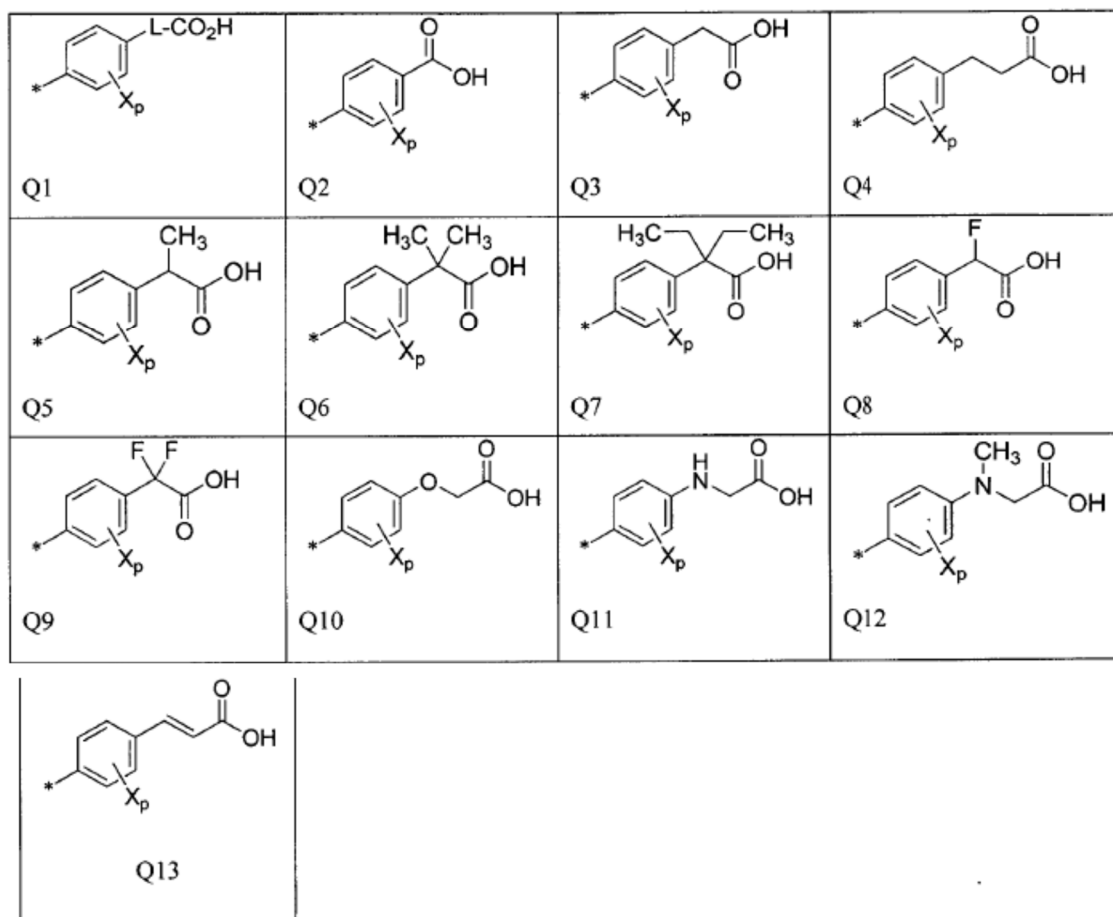
k es a 0, 1, 2, 3 o 4; preferentemente k es a 0 o 1, o 0, 1 o 2; o es a 1, 2, 3, 4;

15 T representa oxígeno CH<sub>2</sub>, CHR<sup>1</sup> o CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en particular CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F o CF<sub>3</sub>) e hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), y las cadenas alquilo arriba mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros saturado, consistente en grupos hidrocarburo (carbociclo), opcionalmente sustituidos con grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxilo, lineales o ramificados, que opcionalmente pueden tener uno o más heteroátomos (por ejemplo O, S, N) (heterociclo);

25 Q es un fenilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo, sustituidos con un sustituyente X<sup>1</sup> y opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente X, estando X<sup>1</sup> preferentemente unido en posición *para*; Q se selecciona preferentemente entre los siguientes grupos Q1 a Q13, donde el sitio marcado con un asterisco indica el sitio de unión al grupo T;

p es 0, 1, 2, 3 o 4 y L tiene el significado indicado más abajo; preferentemente p es igual a 0 o 1;



de forma particularmente preferente, Q se selecciona entre Q2, Q3, Q8 o Q9; de forma totalmente preferente se selecciona entre Q2 o Q3;

5 X<sup>1</sup> es un grupo L-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

X representa, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y las cadenas alquilo arriba mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

15 L representa un enlace, alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -NR<sup>3</sup>-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pudiendo cada uno de los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor), o pudiendo los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituidos con uno o más grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (preferentemente metilo o etilo), o pudiendo una unidad CH<sub>2</sub> de los alquilenos o alquenilenos mencionados sustituirse por un átomo de oxígeno; preferentemente L representa un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor);

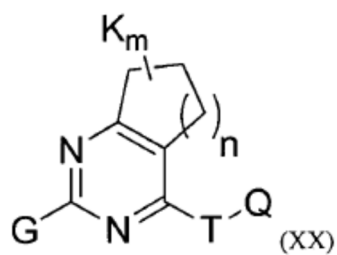
20 n es 1 o 2;

K representa alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, hidroxilo o ciano; y

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

25 con la condición de que el compuesto no sea 2-(4-((2-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-5-H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acetato de metilo; así como sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables de los mismos.

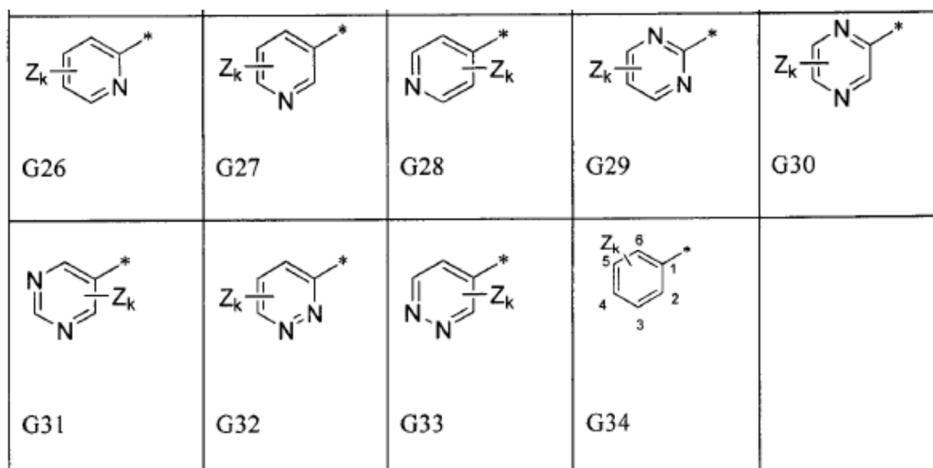
En una [realización A], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de la siguiente fórmula general (XX)



donde

G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z; G representa preferentemente uno o más de los siguientes grupos G1 a G34, opcionalmente sustituidos

G1	G2	G3	G4	G5
G6	G7	G8	G9	G10
G11	G12	G13	G14	G15
G16	G17	G18	G19	G20
G21	G22	G23	G24	G25



donde el sitio marcado con un asterisco (\*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina;

G se selecciona, de forma particularmente preferente, entre G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17 y G34; de forma totalmente preferente G se selecciona entre G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13 y G34;

5

Z representa, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo o ciano, y los alquilos arriba mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos; Z representa preferentemente, independientemente entre sí, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, SCH<sub>3</sub>, Cl, F, OH o CN;

10

k es 0, 1, 2; preferentemente k es 0 o 1;

T representa oxígeno CH<sub>2</sub>, CHR<sup>1</sup> o CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

15

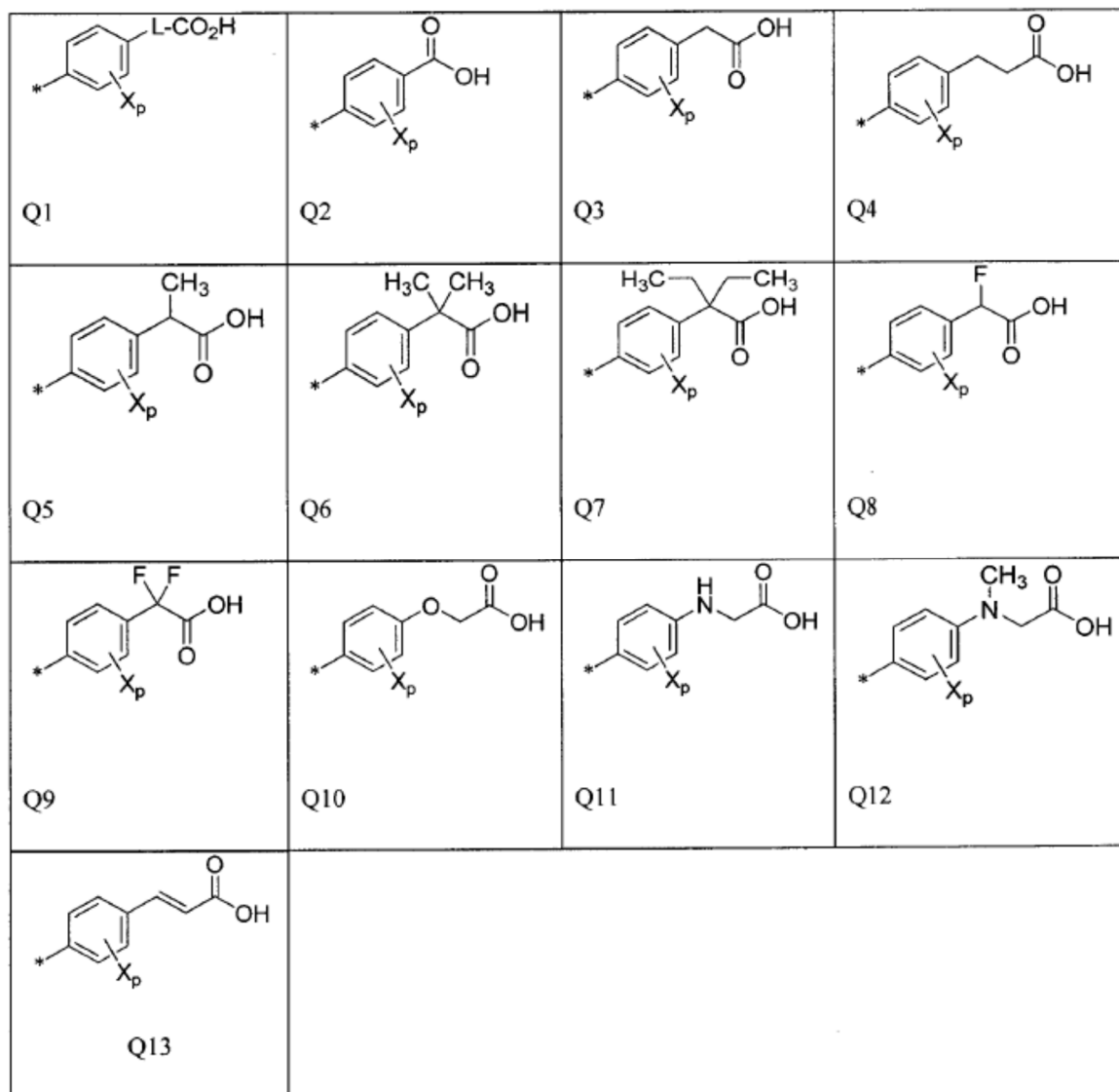
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); en particular CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F o CF<sub>3</sub>) e hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (preferentemente hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)), y las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros saturado, consistente en grupos hidrocarburo (carbociclo), opcionalmente sustituidos con grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o hidroxilo, lineales o ramificados, que opcionalmente pueden tener uno o más heteroátomos (por ejemplo O, S, N) (heterociclo);

20

Q es fenilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo, sustituidos con un sustituyente X<sup>1</sup> y opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente X, estando X<sup>1</sup> preferentemente unido en posición *para*; Q se selecciona preferentemente entre los siguientes grupos Q1 a Q13, donde el sitio marcado con un asterisco indica el sitio de unión al grupo T;

p es 0, 1, 2, 3 o 4 y L tiene el significado indicado más abajo; preferentemente p es 0 o 1;





de forma particularmente preferente Q se selecciona entre Q2, Q3, Q8 o Q9; de forma totalmente preferente se selecciona entre Q2 o Q3;

X<sup>1</sup> es un grupo L-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;

5 X representa, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;

10 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

L representa un enlace, alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenileno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -NR<sup>3</sup>-alquileno(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pudiendo cada uno de los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor), o pudiendo los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituidos con uno o más grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (preferentemente metilo o etilo), o pudiendo una unidad CH<sub>2</sub> de los alquilenos o alquenilenos mencionados sustituirse por un átomo de oxígeno; preferentemente L representa un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor);

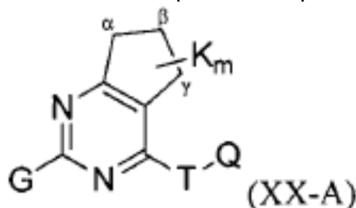
n es 1 o 2;

20 K es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halógeno, hidroxilo o ciano; y

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

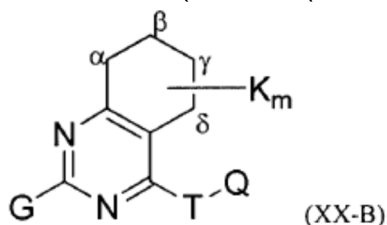
así como sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables de los mismos.

En una [realización AA], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-A)



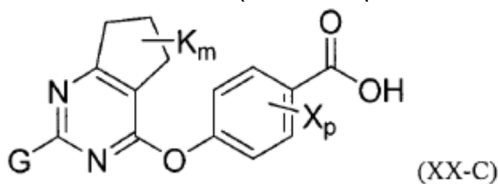
- 5 siendo T en la fórmula general (XX-A) oxígeno o metileno (CH<sub>2</sub>) y teniendo los grupos químicos G y Q y el sustituyente K las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-A) preferentes son aquellos donde Q es Q1, Q2 o Q3 y G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes)
- 10 Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

En una [realización AB], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-B)



- 15 siendo T en la fórmula general (XX-B) oxígeno o metileno (CH<sub>2</sub>) y teniendo los grupos químicos G y Q y el sustituyente K las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-B) preferentes son aquellos en los que Q es Q1, Q2 o Q3 y G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes)
- 20 Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

En una [realización AC], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-C)



- 25 teniendo en la fórmula general (XX-C) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-C) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.
- 30

En una [realización AC-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G1.

En una [realización AC-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G2.

En una [realización AC-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G5.

- 35 En una [realización AC-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G6.

En una [realización AC-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G7.

En una [realización AC-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G8.

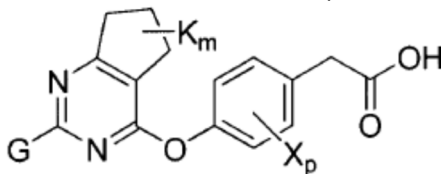
En una [realización AC-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G12.

En una [realización AC-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G13.

En una [realización AC-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G14.

En una [realización AC-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AC] donde G es G34.

En una [realización AD], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-D)



(XX-D)

- 5 teniendo en la fórmula general (XX-D) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-D) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

En una [realización AD-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G1.

En una [realización AD-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G2.

En una [realización AD-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G5.

- 15 En una [realización AD-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G6.

En una [realización AD-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G7.

En una [realización AD-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G8.

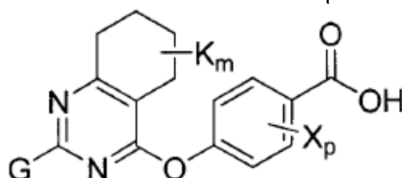
En una [realización AD-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G12.

En una [realización AD-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G13.

- 20 En una [realización AD-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G14.

En una [realización AD-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AD] donde G es G34.

En una [realización AE], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-E)



(XX-E)

- 25 teniendo en la fórmula general (XX-E) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-E) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

En una [realización AE-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G1.

En una [realización AE-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G2.

En una [realización AE-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G5.

En una [realización AE-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G6.

- 35 En una [realización AE-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G7.

En una [realización AE-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G8.

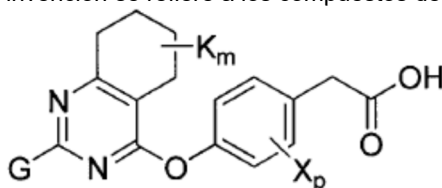
En una [realización AE-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G12.

En una [realización AE-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G13.

En una [realización AE-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G14.

En una [realización AE-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AE] donde G es G34.

En una [realización AF], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-F)



(XX-F)

- 5 teniendo en la fórmula general (XX-F) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-F) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

En una [realización AF-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G1.

En una [realización AF-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G2.

En una [realización AF-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G5.

En una [realización AF-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G6.

- 15 En una [realización AF-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G7.

En una [realización AF-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G8.

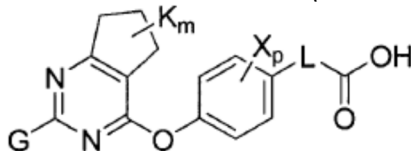
En una [realización AF-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G12.

En una [realización AF-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G13.

En una [realización AF-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G14.

- 20 En una [realización AF-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AF] donde G es G34.

En una [realización AG], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-G)



(XX-G)

- 25 teniendo en la fórmula general (XX-G) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-G) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

- 30 En una [realización AG-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G1.

En una [realización AG-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G2.

En una [realización AG-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G5.

En una [realización AG-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G6.

En una [realización AG-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G7.

- 35 En una [realización AG-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G8.

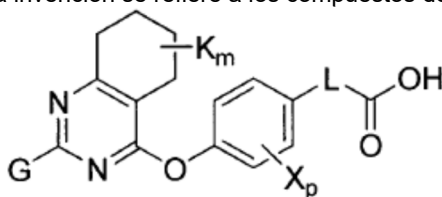
En una [realización AG-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G12.

En una [realización AG-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G13.

En una [realización AG-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G14.

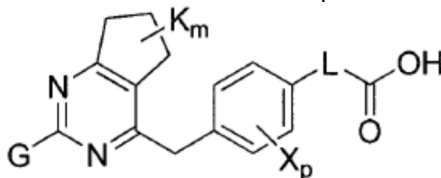
En una [realización AG-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AG] donde G es G34.

En una [realización AH], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-H)



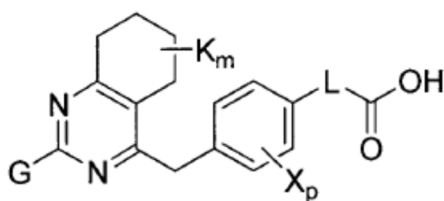
(XX-H)

- 5 teniendo en la fórmula general (XX-H) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-H) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.
- 10 En una [realización AH-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G1.  
 En una [realización AH-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G2.  
 En una [realización AH-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G5.  
 En una [realización AH-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G6.  
 En una [realización AH-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G7.
- 15 En una [realización AH-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G8.  
 En una [realización AH-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G12.  
 En una [realización AH-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G13.  
 En una [realización AH-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G14.  
 En una [realización AH-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AH] donde G es G34.
- 20 En una [realización AJ], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XX-J)



(XX-J)

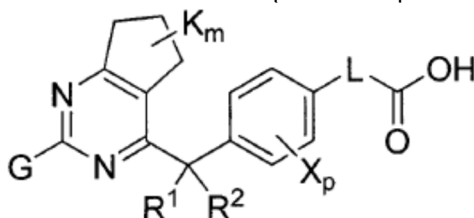
- 25 teniendo en la fórmula general (XX-J) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-J) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.
- En una [realización AJ-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G1.
- 30 En una [realización AJ-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G2.  
 En una [realización AJ-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G5.  
 En una [realización AJ-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G6.  
 En una [realización AJ-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G7.  
 En una [realización AJ-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G8.
- 35 En una [realización AJ-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G12.  
 En una [realización AJ-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G13.  
 En una [realización AJ-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G14.  
 En una [realización AJ-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AJ] donde G es G34.  
 En una [realización AK], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-K)



(XX-K)

5 teniendo en la fórmula general (XX-K) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-K) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

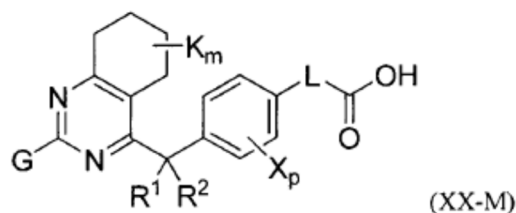
- En una [realización AK-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G1.
- 10 En una [realización AK-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G2.
- En una [realización AK-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G5.
- En una [realización AK-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G6.
- En una [realización AK-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G7.
- En una [realización AK-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G8.
- 15 En una [realización AK-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G12.
- En una [realización AK-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G13.
- En una [realización AK-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G14.
- En una [realización AK-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AK] donde G es G34.
- En una [realización AL], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-L)



(XX-L)

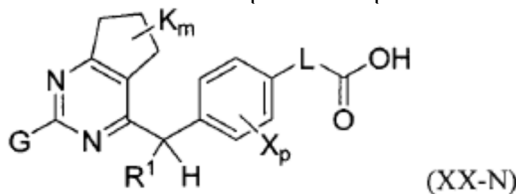
20 teniendo en la fórmula general (XX-L) los grupos químicos G y L, los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-L) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

- En una [realización AL-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G1.
- En una [realización AL-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G2.
- 30 En una [realización AL-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G5.
- En una [realización AL-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G6.
- En una [realización AL-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G7.
- En una [realización AL-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G8.
- En una [realización AL-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G12.
- 35 En una [realización AL-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G13.
- En una [realización AL-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G14.
- En una [realización AL-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AL] donde G es G34.
- En una [realización AM], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-M)

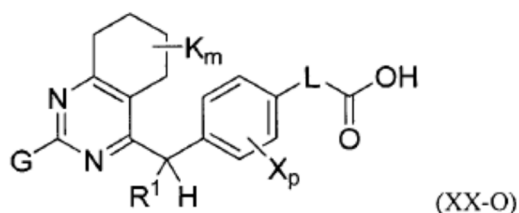


- 5 teniendo en la fórmula general (XX-M) los grupos químicos G y L, los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ , K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-M) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

- En una [realización AM-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G1.
- 10 En una [realización AM-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G2.
- En una [realización AM-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G5.
- En una [realización AM-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G6.
- En una [realización AM-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G7.
- En una [realización AM-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G8.
- 15 En una [realización AM-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G12.
- En una [realización AM-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G13.
- En una [realización AM-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G14.
- En una [realización AM-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AM] donde G es G34.
- En una [realización AN], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-N)

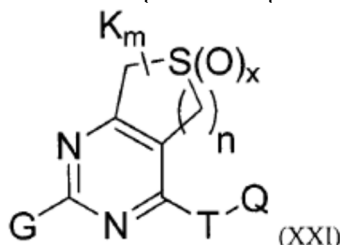


- 20 teniendo en la fórmula general (XX-N) los grupos químicos G y L, los sustituyentes  $R^1$ , K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-N) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.
- 25 En una [realización AN-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G1.
- En una [realización AN-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G2.
- 30 En una [realización AN-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G5.
- En una [realización AN-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G6.
- En una [realización AN-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G7.
- En una [realización AN-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G8.
- En una [realización AN-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G12.
- 35 En una [realización AN-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G13.
- En una [realización AN-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G14.
- En una [realización AN-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AN] donde G es G34.
- En una [realización AO], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XX-O)



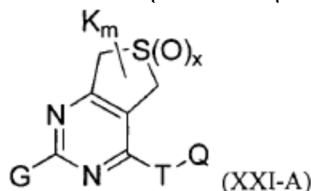
5 teniendo en la fórmula general (XX-O) los grupos químicos G y L, los sustituyentes R<sup>1</sup>, K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (XX), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XX-O) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z.

- En una [realización AO-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G1.
- 10 En una [realización AO-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G2.
- En una [realización AO-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G5.
- En una [realización AO-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G6.
- En una [realización AO-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G7.
- En una [realización AO-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G8.
- 15 En una [realización AO-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G12.
- En una [realización AO-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G13.
- En una [realización AO-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G14.
- En una [realización AO-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización AO] donde G es G34.
- En una [realización B], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de siguiente fórmula general (XXI)



20 en la que todos los grupos químicos, sustituyentes e índices tienen las definiciones descritas en relación con los compuestos de la fórmula (I). Son preferentes los compuestos en los que x es igual a 2 o en los que x es igual a 1.

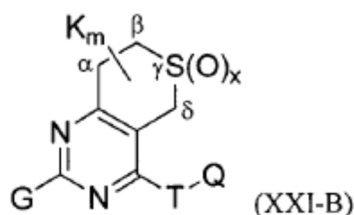
En una [realización BA], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XXI-A)



25 siendo T en la fórmula general (XXI-A) oxígeno o metileno (CH<sub>2</sub>) y teniendo los grupos químicos G y Q y el sustituyente K las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-A) preferentes son aquellos en los que Q es Q1, Q2 o Q3 y G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

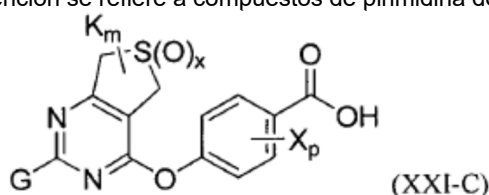
30 En una [realización BB], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XXI-B)





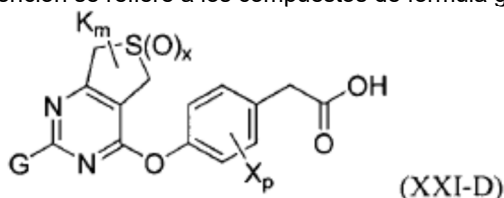
- siendo T en la fórmula general (XXI-B) oxígeno o metileno (CH<sub>2</sub>) y teniendo los grupos químicos G y Q y el sustituyente K las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-B) preferentes son aquellos en los que Q es Q1, Q2 o Q3 y G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

- 10 En una [realización BC], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XXI-C)



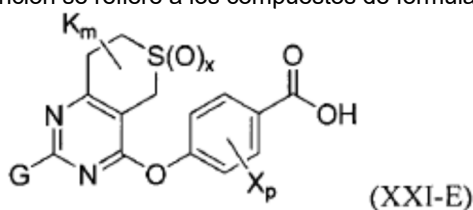
- 15 teniendo en la fórmula general (XXI-C) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-C) preferentes son aquellos en los que G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

- En una [realización BC-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G1.
- 20 En una [realización BC-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G2.
- En una [realización BC-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G5.
- En una [realización BC-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G6.
- En una [realización BC-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G7.
- En una [realización BC-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G8.
- 25 En una [realización BC-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G12.
- En una [realización BC-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G13.
- En una [realización BC-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] donde G es G14.
- En una [realización BC-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BC] en los que G es G34.
- En una [realización BD], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-D)



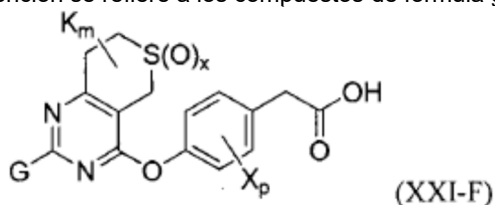
- 30 teniendo en la fórmula general (XXI-D) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-D) preferentes son aquellos en los que G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.
- 35 En una [realización BD-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G1.

- En una [realización BD-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G2.  
 En una [realización BD-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G5.  
 En una [realización BD-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G6.  
 En una [realización BD-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G7.  
 5 En una [realización BD-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G8.  
 En una [realización BD-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G12.  
 En una [realización BD-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G13.  
 En una [realización BD-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G14.  
 En una [realización BD-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BD] donde G es G34.  
 10 En una [realización BE], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-E)



- teniendo en la fórmula general (XXI-E) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-E) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

- En una [realización BE-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G1.  
 20 En una [realización BE-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G2.  
 En una [realización BE-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G5.  
 En una [realización BE-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G6.  
 En una [realización BE-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G7.  
 En una [realización BE-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G8.  
 25 En una [realización BE-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G12.  
 En una [realización BE-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G13.  
 En una [realización BE-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G14.  
 En una [realización BE-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BE] donde G es G34.  
 En una [realización BF], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-F)



- teniendo en la fórmula general (XXI-F) el grupo químico G, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-F) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

- En una [realización BF-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G1.  
 En una [realización BF-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G2.

En una [realización BF-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G5.

En una [realización BF-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G6.

En una [realización BF-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G7.

En una [realización BF-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G8.

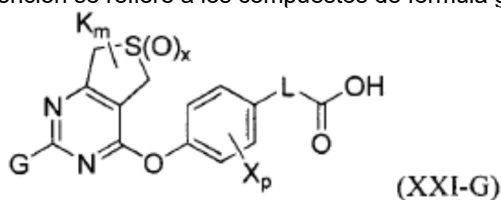
5 En una [realización BF-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G12.

En una [realización BF-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G13.

En una [realización BF-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G14.

En una [realización BF-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BF] donde G es G34.

En una [realización BG], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-G)



10

teniendo en la fórmula general (XXI-G) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-G) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

15

En una [realización BG-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G1.

20 En una [realización BG-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G2.

En una [realización BG-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G5.

En una [realización BG-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G6.

En una [realización BG-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G7.

En una [realización BG-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G8.

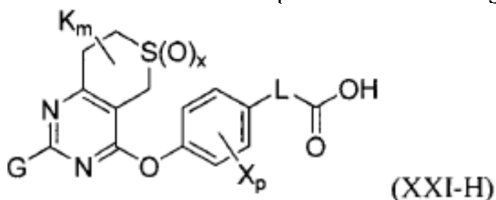
25 En una [realización BG-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G12.

En una [realización BG-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G13.

En una [realización BG-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G14.

En una [realización BG-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BG] donde G es G34.

En una [realización BH], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-H)



30

teniendo en la fórmula general (XXI-H) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-H) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

35

En una [realización BH-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G1.

40 En una [realización BH-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G2.

En una [realización BH-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G5.

En una [realización BH-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G6.

En una [realización BH-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G7.

En una [realización BH-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G8.

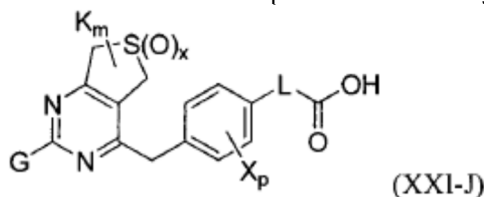
5 En una [realización BH-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G12.

En una [realización BH-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G13.

En una [realización BH-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G14.

En una [realización BH-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BH] donde G es G34.

En una [realización BJ], la invención se refiere a los compuestos de fórmula general (XXI-J)



10

teniendo en la fórmula general (XXI-J) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de la fórmula (XXI-J) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

15

En una [realización BJ-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G1.

20 En una [realización BJ-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G2.

En una [realización BJ-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G5.

En una [realización BJ-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G6.

En una [realización BJ-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G7.

En una [realización BJ-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G8.

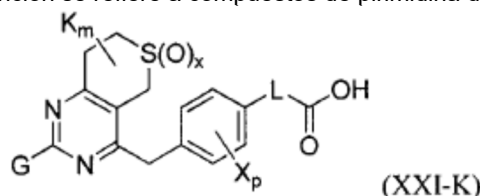
25 En una [realización BJ-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G12.

En una [realización BJ-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G13.

En una [realización BJ-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G14.

En una [realización BJ-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BJ] donde G es G34.

En una [realización BK], la invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula general (XXI-K)



30

teniendo en la fórmula general (XXI-K) los grupos químicos G y L, los sustituyentes K y X y el índice p las definiciones descritas en relación con la fórmula general (I), y siendo m 0, 1 o 2, preferentemente siendo m 0 o 1. Algunos compuestos de pirimidina de fórmula (XXI-K) preferentes son aquellos en los G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13, G14 o G34, o G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno, dos o tres sustituyentes) Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (preferentemente uno o dos sustituyentes) Z, y siendo x igual a 2 o siendo x igual a 1.

35

En una [realización BK-a], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G1.

40 En una [realización BK-b], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G2.

- En una [realización BK-c], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G5.
- En una [realización BK-d], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G6.
- En una [realización BK-e], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G7.
- En una [realización BK-f], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G8.
- 5 En una [realización BK-g], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G12.
- En una [realización BK-h], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G13.
- En una [realización BK-i], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G14.
- En una [realización BK-j], la invención se refiere a los compuestos de la [realización BK] donde G es G34.
- 10 En una [realización C] la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) tal como se define aquí, caracterizados porque G se selecciona entre los grupos químicos G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, G10, G11, G12, G13, G14, G15, G16, G17 y G34, tal como se define en la reivindicación 7, opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente Z; y Q es un grupo químico Q2, Q3, Q8 o Q9, tal como se define en la reivindicación 7.
- 15 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que el concepto alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) significa grupos alquilo lineales y ramificados consistentes en hidrocarburos 1 a 6. Ejemplos de grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) son metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo. Son preferibles los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), siendo particularmente preferentes los grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en particular metilo, etilo y propilo. A no ser que se indique otra cosa, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo abarcan todas las formas isoméricas posibles de los grupos individuales.
- 20 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que un grupo haloalquilo es un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se ha sustituido por un átomo halógeno, preferentemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferente flúor. Los grupos haloalquilo pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente mono- o polisustituidos. Grupos haloalquilo preferentes son CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Son preferibles los grupos haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siendo particularmente preferentes los grupos haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y totalmente preferentes los grupos haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en particular CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- 25 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que un grupo haloalcoxi es un grupo alcoxi en el que al menos un hidrógeno se ha sustituido por un átomo halógeno, preferentemente flúor, cloro, bromo, de forma particularmente preferente flúor. Los grupos haloalcoxi pueden ser lineales o ramificados y opcionalmente mono- o polisustituidos. Grupos haloalcoxi preferentes son OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Son preferibles los grupos haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siendo particularmente preferentes los grupos haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y totalmente preferentes los grupos haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en particular OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>-CFH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.
- 30 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que el concepto alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) significa grupos alquilo lineales o ramificados consistentes en hidrocarburos 2 a 6 que tienen al menos un enlace doble. Ejemplos de alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) son etenilo (también denominado vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (también denominado alilo), but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-1-enilo y hex-1-enilo. La designación alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) incluye todos los isómeros posibles, es decir, isómeros estructurales (isómeros constitucionales) y estereoisómeros (isómeros (Z) y (E)).
- 40 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que el término carbociclo significa preferentemente anillos de 3 a 7 miembros consistentes en grupos hidrocarburo cuyos anillos pueden ser saturados o insaturados.
- 45 A no ser que se especifique de otro modo, se entiende que el término heterociclo significa preferentemente anillos de 5 a 7 miembros consistentes en grupos hidrocarburo, pudiendo dichos anillos contener uno o más heteroátomos seleccionados de entre el grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente nitrógeno y/u oxígeno, y ser saturados o insaturados. Ejemplos de heterociclos saturados son 1,4-dioxano, tetrahydrofurano y 1,4-oxatiano. Ejemplos de heterociclos insaturados son furano, tiofeno, piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, piridazina, pirazina, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina y quinazolina. Los heterociclos aromáticos insaturados también se denominan heteroaromáticos.
- 50 Gracias a su excelente actividad farmacológica, los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) y subestructuras de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I) son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en las que resulta ventajosa la inhibición de la enzima PDE4.

Dichas enfermedades y afecciones son, entre otras

- enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis;
- enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano;
- enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis;
- 5 - enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles;
- enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritomatoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial;
- 10 - enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna;
- enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía;
- 15 - enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia;
- cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas;
- 20 - enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar);
- trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maníaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (TAG); y
- 25 - enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

Una de las ventajas de los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) y subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I) es que son inhibidores de PDE4B selectivos. La ventaja de esta selectividad radica en el hecho de que, por ejemplo, la enzima PDE4B no es inhibida o solo es inhibida parcialmente y, por tanto, el uso de dichos inhibidores de PDE4B selectivos no produce efectos secundarios o produce efectos secundarios considerablemente reducidos. Efectos secundarios no deseados son, por ejemplo, emesis y náuseas, en particular indisposición, vómitos y malestar. Por tanto, el rango terapéutico de los compuestos de acuerdo con la invención es ventajoso.

Así, la invención también proporciona una composición farmacéutica (medicamento) que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Por tanto, la invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de afecciones o enfermedades que pueden ser tratadas por la inhibición de la enzima PDE4, en particular la enzima PDE4B.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como un medicamento

para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; y/o enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; y/o enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; y/o enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maníaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (TAG); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o los ojos (en particular uveítis), de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía; enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y/o enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar).

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma, diabetes de tipo 2 y/o síndrome metabólico.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (I), (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula

biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritomatoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; y/o enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (TAG); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano) o los ojos (en particular uveítis).

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma presentada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma presentada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritomatoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma presentada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de subestructuras de las fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L),



(XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma presentada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de las subestructuras de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas.

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de las subestructuras de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar).

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

De acuerdo con la invención es preferible el uso de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para

producir un medicamento para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica).

5 De forma particularmente preferente se utiliza un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para producir un medicamento para el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.

15 La invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis; enfermedades inflamatorias de la piel, en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano; enfermedades inflamatorias de los ojos, en particular uveítis; enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles; enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritomatoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica, cistitis intersticial; enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna; enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia, neumonía; enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica, esclerodermia; cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas; enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar); trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria, trastorno de ansiedad generalizada (TAG); y/o enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, ELA (esclerosis lateral amiotrófica) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones (en particular artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), gota, osteoartritis), de la piel (en particular psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano), o de los ojos (en particular uveítis), en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades y dolencias gastrointestinales, en particular enfermedades inflamatorias de los órganos digestivos, sobre todo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa e inflamaciones agudas y crónicas de la vesícula biliar y los conductos biliares, pseudopólipos y pólipos juveniles, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N),

(XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de los órganos internos, en particular LES (lupus eritematoso sistémico), incluyendo nefritis lúpica, prostatitis crónica y/o cistitis intersticial, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades hiperplásicas, en particular hiperplasia prostática benigna, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias o pulmonares asociadas con una producción elevada de moco, inflamación y/u obstrucción del tracto respiratorio, en particular EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, rinitis alérgica y no alérgica, apnea obstructiva del sueño, fibrosis quística, sinusitis crónica, enfisema, tos, alveolitis, SRDA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), edema pulmonar, broncoectasia y/o neumonía, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades del espectro fibrótico, en particular fibrosis hepática, esclerosis sistémica y/o esclerodermia, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de cánceres, en particular cánceres hematopoyéticos, entre otros el linfoma de células B, linfoma de células T, en particular LLC y LMC (leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica), LLA y LMA (leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), y gliomas, en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades metabólicas, en particular diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad/adiposidad, enfermedad de hígado graso (no alcohólica), y enfermedades cardiovasculares, en particular arteriosclerosis, HAP (hipertensión arterial pulmonar), en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de trastornos psicológicos, en particular esquizofrenia, depresión, en particular depresión bipolar o enfermedad maniaco-depresiva, demencia, pérdida de memoria y/o trastorno de ansiedad generalizada (TAG), en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

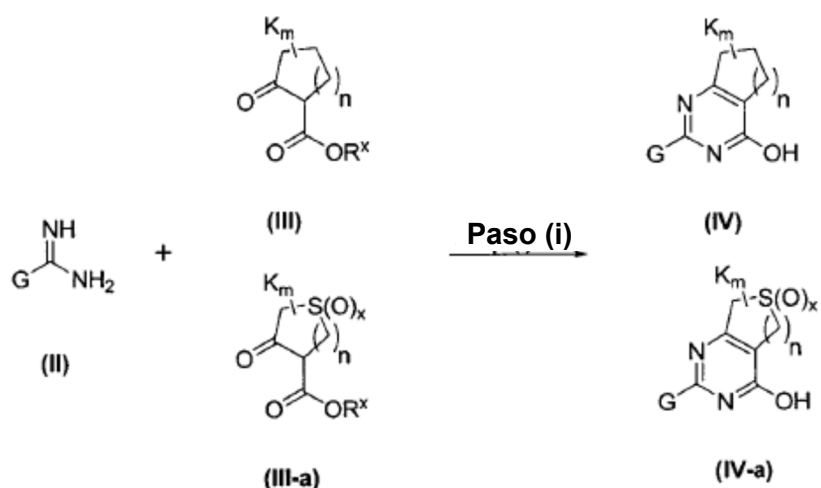
Es preferible un método para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central, en particular enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía y/o ELA (esclerosis lateral amiotrófica) en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

Es preferible un método para el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante (enfermedad de Bechterew), psoriasis, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y también diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico en un humano, caracterizado porque se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases, en forma de las sales farmacéuticamente seguras, en particular fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla.

La cantidad de ingrediente activo a administrar a la persona o paciente es variable y depende del peso, la edad y el historial médico del paciente y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. De forma convencional se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de 2 a 250 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I).

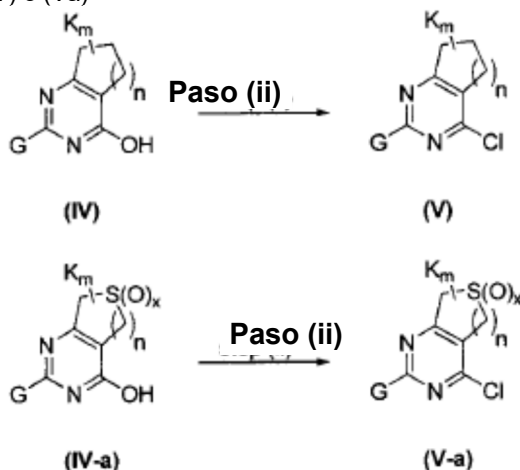
La invención se refiere además a un método (01) para producir un compuesto de acuerdo con la invención de fórmulas generales (XX) y (XXI), respectivamente, en el que Q es Q1 y T es oxígeno (si  $n = 1$ , el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de las fórmulas (XX-G) y (XXI-G), respectivamente, y si  $n = 2$ , el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de las fórmulas (XX-H) y (XXI-H), respectivamente), que incluye los siguientes pasos:

Paso (i): Reacción de un compuesto de amidina de fórmula general (II) con un  $\beta$ -ceto éster de fórmula general (III) o (III-a) para formar un compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula (IV) o (VI-a)



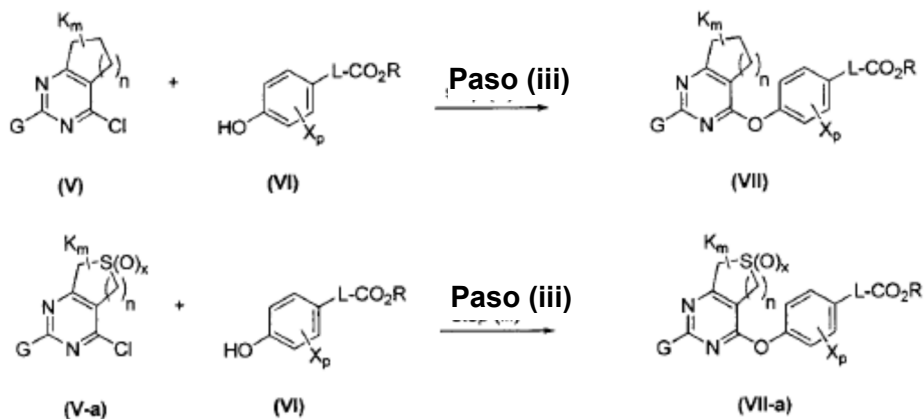
en un disolvente, por ejemplo etanol, n-propanol, isopropanol o dimetilformamida, y en presencia de una base (por ejemplo etanolato de sodio, carbonato de cesio o N,N-diisopropiletamina (denominada base de Hünig), a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 130°C.

- 5 Paso (ii): Cloración del compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula (IV) o (IV-a) con un agente de cloración para obtener un compuesto (V) o (Va)



en un disolvente, pudiendo ser agente de cloración oxiclورو de fósforo.

- 10 Paso (iii): Reacción del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (V) o (V-a) con un fenol de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII) o (VII-a)



en un disolvente y opcionalmente en presencia de una base.

- 15 Paso (iv): Disociación de éster ácido o básico del compuesto de fórmula (VII) o (VII-a) para obtener el compuesto objetivo de fórmula (XX) o (XXI) en un disolvente orgánico, que puede contener agua.

El paso (i) del método (01), en concreto la reacción de un compuesto de amidina de fórmula general (II) con un  $\beta$ -ceto éster de fórmula general (III) o (III-a) para dar un compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula (IV) o (VI-a), es una reacción de condensación. El  $\beta$ -ceto éster de fórmula general (III) o (III-a) también puede estar presente en forma enólica tautomérica. Las reacciones de condensación son generalmente conocidas (véase, por ejemplo, Chemistry - A European Journal 2008, 14, 6836 - 6844).

El paso (ii) del método (01) es un método generalmente conocido por el cual el grupo hidroxilo de la 4-hidroxipirimidina de fórmula general (IV) o (IV-a) se puede clorar por métodos estándar (véase, por ejemplo, Journal of the Chemical Society 1951, 1218-1221; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2010, 18, 2704-2712). Por ejemplo, se pueden producir compuestos de fórmulas generales (V) y (V-a), respectivamente, sometiendo a reacción una 4-hidroxipirimidina de fórmulas generales (IV) y (IV-a), respectivamente, con oxiclورو de fósforo, a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 100°C.

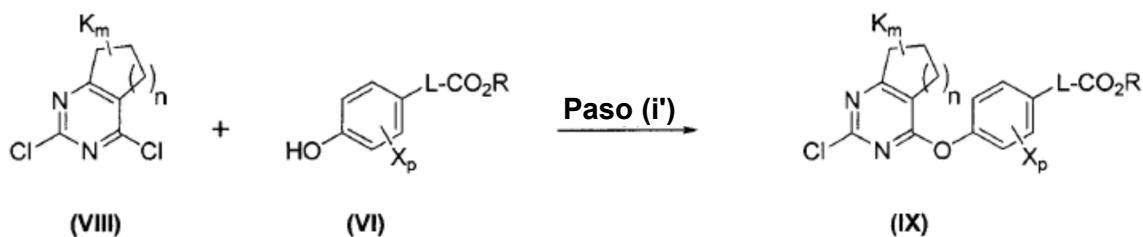
El paso (iii) del método (01), en concreto la reacción de los compuestos de 4-cloropirimidina de fórmulas generales (V) y (V-a), respectivamente, con los fenoles correspondientes de fórmula general (VI) para dar los compuestos de fórmulas generales (VII) y (VII-a), respectivamente, tiene lugar por métodos estándar en un disolvente y opcionalmente en presencia de una base. Los especialistas en la técnica conocen disolventes adecuados. Estos disolventes son, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. Las bases adecuadas son, por ejemplo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, solución de hidróxido de sodio y carbonato de cesio o potasio. La reacción puede tener lugar a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C. Preferentemente, la reacción tiene lugar a una temperatura entre 50°C y 130°C.

La disociación de éster (hidrólisis de éster) en el paso (iv) del método (01) tiene lugar por métodos conocidos. Por ejemplo, P. G. M. Wuts, T. W. Greene en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, 2007, páginas 538-616, Wiley-Interscience, han descrito disociaciones de éster. Éstas se pueden llevar a cabo de forma hidrolítica, por ejemplo en presencia de ácidos o bases (por ejemplo hidróxidos alcalinos, tales como hidróxido de litio o de sodio) en un disolvente orgánico al que se le pueden añadir proporciones variables de agua. Otros métodos de disociación de éster frecuentemente utilizados implican la disociación catalizada por ácido de un terc-butil éster (R = terc.-butilo) por métodos generalmente conocidos, por ejemplo utilizando ácido trifluoroacético en diclorometano, o la hidrogenólisis de bencil ésteres.

Para la preparación de compuestos de fórmula (XXI) resulta favorable utilizar en el paso (i) materiales de partida de fórmula (III-a) donde x es 0 y convertir los compuestos resultantes, mediante una reacción de oxidación, en los compuestos correspondientes donde x es 1 o 2. Por tanto, en este caso el método (01) comprende además un paso de oxidación (paso (ox)) entre los pasos (iii) y (iv), que consiste en someter a reacción un compuesto de (VII-a) en el que x es 0 con un agente oxidante (por ejemplo ácido m-cloroperoxibenzoico) bajo condiciones de reacción apropiadas (por ejemplo, bajo enfriamiento a temperatura ambiente y en un disolvente (por ejemplo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durante un período de tiempo determinado). Seleccionando la cantidad o los equivalentes apropiados del agente oxidante en base a la cantidad de material de partida de fórmula (III-a) utilizado, la reacción de oxidación se puede controlar, de modo que se puede sintetizar un compuesto de fórmula (VII-a) en el que x es 1, o alternativamente x es 2.

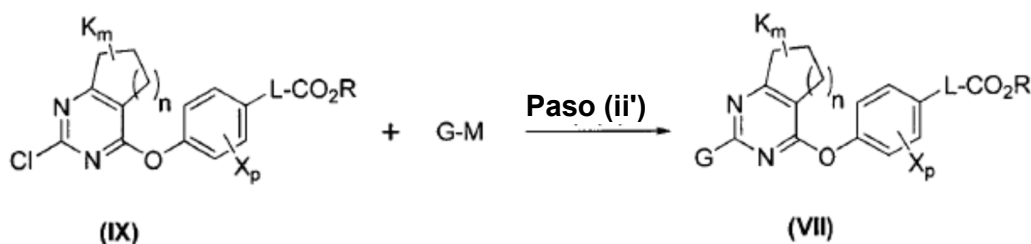
La invención se refiere igualmente a un método (02) para producir un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (XX) en el que Q es Q1 y T es oxígeno (si n = 1, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de la fórmula (XX-G) y, si n = 2, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de la fórmula (XX-H)), que incluye los siguientes pasos:

Paso (i'): Reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VI) para obtener un compuesto de fórmula (IX)



en un disolvente (por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo) y opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, solución de hidróxido de sodio, carbonato de cesio o potasio) a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, preferentemente entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 130°C.

Paso (ii'): Reacción del compuesto de fórmula (IX) con un compuesto G-M para dar un compuesto de fórmula (VII) bajo las condiciones de un acoplamiento de Suzuki o un acoplamiento de Stille



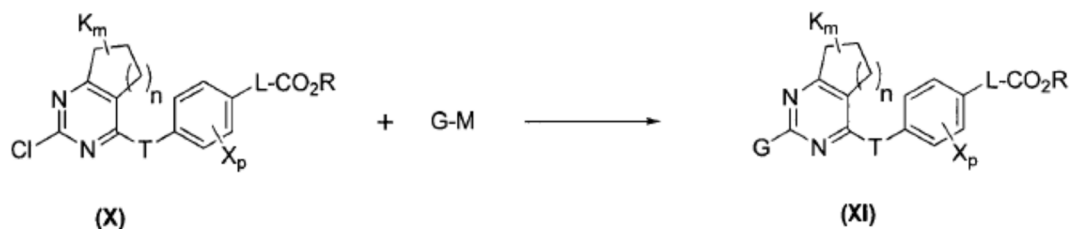
teniendo G en el compuesto G-M el significado descrito en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y M tiene el siguiente significado:

- 5 en caso de un acoplamiento de Suzuki, M es B(OH)<sub>2</sub> (ácido bórico), B(OR<sup>x</sup>)<sub>2</sub> (éster de ácido borónico) o un 1,3,2-dioxaborolano opcionalmente sustituido con un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano), y en caso de un acoplamiento de Stille, M es SnR<sup>x</sup><sub>3</sub> (por ejemplo compuestos de trimetilestannilo o tributilestannilo (M = Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, SnBn<sub>3</sub>)).

Paso (iii'): Obtención del compuesto objetivo de fórmula (XX) por disociación de éster ácido o básico del compuesto de fórmula (VII) mediante el método descrito en el método (01) para el paso (iv).

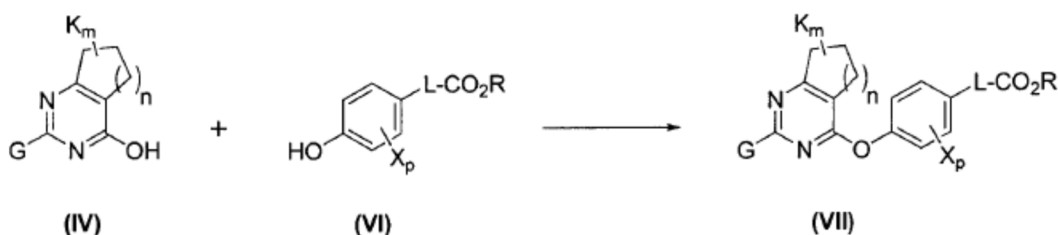
- 10 El paso (i') del método (02), en concreto la reacción de un compuesto de 2,4-dicloropirimidina de fórmula general (VIII) con fenoles (VI) adecuados para producir compuestos de fórmula (IX), tiene lugar por métodos conocidos de sustitución aromática nucleófila. La reacción se puede llevar a cabo por ejemplo en un disolvente como dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo en presencia de una base tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, solución de hidróxido de sodio, carbonato de cesio o potasio, a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, preferentemente entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 130°C.

- 20 El paso (ii') del método (02), en concreto la reacción bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Stille o Suzuki, tiene lugar por métodos conocidos (véase Tetrahedron 2005, 61, 2245-67). El acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo por ejemplo en presencia de un catalizador, como complejo tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) o complejo [1,1-bis(difenilfosfin)ferroceno]dicloro-paladio (II), y una base (por ejemplo carbonato de cesio) en un disolvente o mezcla de disolventes (por ejemplo dioxano o mezcla acetonitrilo/agua). El paso (ii') del método (02) también se puede aplicar en la producción de un compuesto de fórmula (XI) a partir de un compuesto de fórmula (X).



- 25 La invención se refiere igualmente a un método (03) para preparar un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (XX) en el que Q es Q1 y T es oxígeno (si n = 1, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de fórmula (XX-G) y, si n = 2, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de fórmula (XX-H)), que incluye los siguientes pasos:

- 30 Paso (i''): Reacción del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (VI) para dar un compuesto de fórmula (VII)



en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo 1H-benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato (BOP)) y una base (por ejemplo carbonato de cesio) en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano).

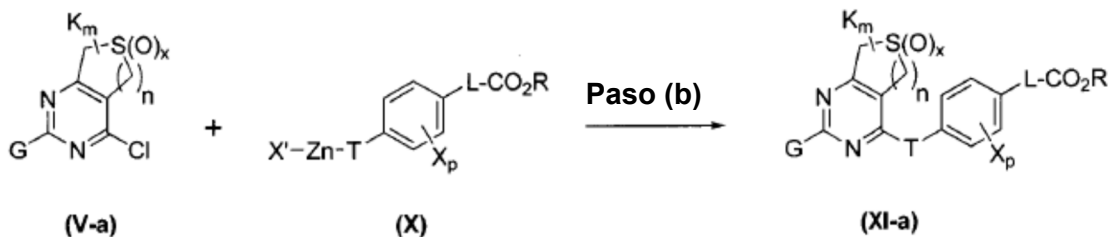
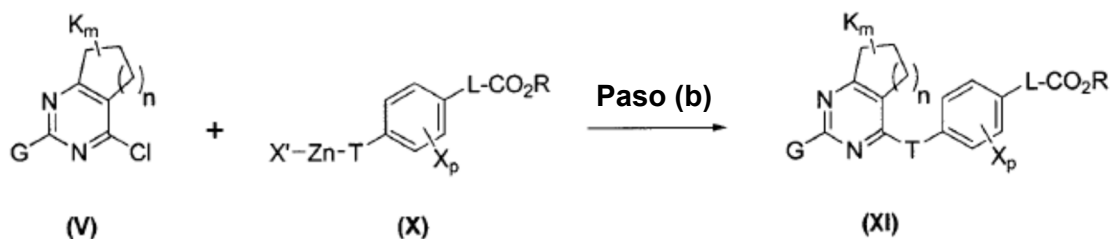
- 35 Paso (ii''): Obtención del compuesto objetivo de fórmula (XX) por disociación de éster ácido o básico del compuesto de fórmula (VII) mediante el método descrito en el método (01) para el paso (iv).

5 El paso (ii) del método (03), en concreto la reacción de un compuesto de 4-hidroxipirimidina de fórmula general (IV) con el fenol correspondiente de fórmula general (VI) para obtener un compuesto de fórmula (VII), tiene lugar por métodos conocidos en la química de péptidos (por ejemplo Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467). En estos métodos se utilizan carbodiimidas u otros reactivos de acoplamiento (por ejemplo 1H-benzotriazol-1-iloxi-

10 tris(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato (BOP)) en un disolvente (por ejemplo tetrahidrofurano) y en presencia de una base (por ejemplo carbonato de cesio).  
La invención se refiere además a un método (04) para preparar un compuesto de acuerdo con la invención de fórmulas generales (XX) y (XXI), respectivamente, en el que Q es Q1 y T es CH<sub>2</sub>, CHR<sup>1</sup> o CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (si n = 1, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de fórmulas (XX-J) y (XXI-J), respectivamente, o (XX-L) o (XX-N) y, si n = 2, el compuesto de objetivo corresponde a un compuesto de fórmulas (XX-K) y (XXI-K), respectivamente, o (XX-M), (XX-O)), que incluye los siguientes pasos:

Paso (a): Síntesis de un compuesto de 4-cloropirimidina de fórmulas (V) y (V-a), respectivamente, tal como se describe en el método (01).

15 Paso (b): Reacción del compuesto de 4-cloropirimidina de fórmulas (V) y (V-a), respectivamente, con haluros de zinc adecuados de fórmula (X), donde X' es cloro, bromo y yodo, preferentemente bromo y yodo, por reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, para obtener los compuestos de fórmulas (XI) y (XI-a), respectivamente, en las que T tiene el significado arriba mencionado.



20 Paso (c): Obtención del compuesto objetivo de fórmulas (XX) y (XXI), respectivamente, mediante disociación de éster ácido o básico del compuesto de fórmulas (XI) y (XI-a), respectivamente, mediante el método descrito en el método (01) para el paso (iv).

El paso (b) del método (04), en concreto la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de haluros de zinc adecuados de fórmula (X) con un compuesto de 4-cloropirimidina de fórmula (V) tiene lugar mediante métodos conocidos (véase, por ejemplo, Synlett 2009, 14, 2257-2260).

25 Para la preparación de los compuestos de fórmula (XXI) resulta favorable utilizar en el paso (a) materiales de partida de fórmula (V-a) en los que x es 0, y convertir los compuestos resultantes por una reacción de oxidación en los compuestos correspondientes en los que x es 1 o 2. Por consiguiente, en este caso el método 04 comprende además un paso de oxidación (paso (ox)) entre los pasos (b) y (c), que consiste en someter a reacción un compuesto de (XI-a) en el que x es 0 con un agente oxidante (por ejemplo ácido m-

30 cloroperoxibenzoico) bajo condiciones de reacción apropiadas (por ejemplo bajo enfriamiento a temperatura ambiente y en un disolvente (por ejemplo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) durante un período de tiempo determinado). Seleccionando la cantidad o los equivalentes apropiados del agente oxidante en base a la cantidad de material de partida de fórmula (XI-a) utilizado, la reacción de oxidación se puede controlar, de modo que se puede sintetizar un compuesto de la fórmula (XI-a) en el que x es 1, o alternativamente x es 2.

35 A no ser que se especifique de otro modo, los grupos R y R<sup>x</sup> en las fórmulas generales de los compuestos utilizados o sometidos a reacción en los métodos (01), (02), (03) y (04) arriba mencionados son como se define a continuación:

R es un grupo saliente (por ejemplo metilo, etilo, terc-butilo o bencilo) y

R<sup>x</sup> es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), preferentemente metilo.

40 Todos los demás grupos químicos, sustituyentes e índices tienen los significados dados en relación con el compuesto de fórmula (I).



ES 2 637 716 T3

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir del modo aquí descrito o de forma análoga.

Los compuestos según la invención se especifican en la siguiente tabla, sin limitar la invención a los mismos.

Nº	F.general	G	Z	k	T	Q	K	m	p	x
1	(XX-A)	G34	4-OMe, 3-F	2	O	Q3	-	0	0	-
2	(XX-A)	G34	4-OMe, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	-
3	(XX-A)	G34	4F, 3F	2	O	Q3	-	0	0	-
4	(XX-A)	G34	4-OMe, 3-F	2	O	Q2	-	0	0	-
5	(XX-A)	G34	4-OMe, 3-Cl	2	O	Q2	-	0	0	-
6	(XX-A)	G34	4F, 3F	2	O	Q2	-	0	0	-
7	(XX-A)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	-
8	(XX-A)	G5	Cl	1	O	Q2	-	0	0	-
9	(XX-A)	G5	Cl	1	CH2	Q3	-	0	0	-
10	(XX-B)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	-
11	(XX-B)	G5	Cl	1	O	Q2	-	0	0	-
12	(XX-B)	G5	Cl	1	O	Q3	$\gamma$ -F, $\gamma$ -F	2	0	-
13	(XX-A)	G34	4-OH, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	-
14	(XX-A)	G34	4-OMe, 3-Br	2	O	Q3	-	0	0	-
15	(XXI-A)	G5	F	1	O	Q3	-	0	0	2
16	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-F	2	O	Q3	-	0	0	2
17	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	2
18	(XXI-A)	G34	4-OMe	1	O	Q3	-	0	0	2
19	(XXI-A)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	0
20	(XXI-A)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	1
21	(XXI-A)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	2
22	(XXI-B)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	0
23	(XXI-B)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	1
24	(XXI-B)	G5	Cl	1	O	Q3	-	0	0	2
25	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-F	2	O	Q3	-	0	0	1
26	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-F	2	O	Q3	-	0	0	0
27	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	1
28	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	0
29	(XXI-A)	G34	4F, 3F	2	O	Q3	-	0	0	2
30	(XXI-A)	G34	4F, 3F	2	O	Q3	-	0	0	1
31	(XXI-A)	G34	4F, 3F	2	O	Q3	-	0	0	0
32	(XXI-A)	G5	Cl	1	CH2	Q3	-	0	0	2
33	(XXI-A)	G5	Cl	1	CH2	Q3	-	0	0	1
34	(XXI-A)	G5	Cl	1	CH2	Q3	-	0	0	0
35	(XXI-A)	G34	4-OH, 3-Cl	2	O	Q3	-	0	0	2
36	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Br	2	O	Q3	-	0	0	2
37	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Br	2	O	Q3	-	0	0	1
38	(XXI-A)	G34	4-OMe, 3-Br	2	O	Q3	-	0	0	0
39	(XX-A)	G5	F	1	O	Q3	-	0	0	-
40	(XXI-A)	G5	F	1	O	Q3	-	0	0	1
41	(XXI-A)	G5	F	1	O	Q3	-	0	0	0
42	(XX-A)	G34	4-OMe	1	O	Q3	-	0	0	-
43	(XXI-A)	G34	4-OMe	1	O	Q3	-	0	0	1
44	(XXI-A)	G34	4-OMe	1	O	Q3	-	0	0	0
45	(XX-A)	G6	--	0	O	Q3	-	0	0	0
46	(XX-A)	G6	2-Cl	1	O	Q3	-	0	0	0
47	(XX-A)	G1	5-CONH2	1	O	Q3	-	0	0	0
48	(XX-A)	G1	5-CN	1	O	Q3	-	0	0	0
49	(XX-A)	G1	5-Br	1	O	Q3	-	0	0	0
50	(XX-A)	G1	5-CH3, 4-Br	2	O	Q3	-	0	0	0
51	(XX-A)	G1	5-SCH3	1	O	Q3	-	0	0	0
52	(XX-A)	G1	5-SO2CH3	1	O	Q3	-	0	0	0
53	(XX-A)	G34	4-Br	1	O	Q3	-	0	0	0
54	(XX-A)	G34	2-Br	1	O	Q3	-	0	0	0
55	(XX-A)	G7	-	0	O	Q3	-	0	0	0
56	(XX-A)	G7	2-Cl	1	O	Q3	-	0	0	0
57	(XX-A)	G34	3-F, 5-F, 4-OCH3	3	O	Q3	-	0	0	0
58	(XX-A)	G1	5-CH3	1	O	Q3	-	0	0	0

Nº	F.general	G	Z	k	T	Q	K	m	p	x
59	(XX-A)	G1	5-CH3	1	O	Q3	β-CH3	1	0	0

- Los medicamentos, fármacos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar la forma y ser administrados como formas de dosificación líquidas, semisólidas o sólidas, por ejemplo como soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, espráis, suspensiones, gránulos, pastillas, píldoras, sistemas terapéuticos transdérmicos, cápsulas, apósitos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones o aerosoles, y pueden contener, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I), de acuerdo con la forma farmacéutica y dependiendo de la vía de administración, adyuvantes farmacéuticos, por ejemplo materiales vehículo, materiales de carga, disolventes, diluyentes, sustancias tensioactivas, tintes, conservantes, disgregantes, aditivos de deslizamiento, lubricantes, aromatizantes y/u otros ligantes. Estos adyuvantes pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, 2-propanol, glicerol, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatina, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, parafinas, ceras, cauchos naturales y sintéticos, goma acacia, alginatos, dextrano, ácidos grasos saturados e insaturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, gliceril estearato, laurilsulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soja, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácido graso de polioxietileno y polioxipropileno, ésteres de ácido graso de sorbitano, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, potasa, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidona, agar y bentonita.
- La selección de los adyuvantes y de la cantidad de los mismos depende del modo de administración del medicamento/fármaco, es decir, vía oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, vaginal, pulmonar, intraperitoneal, transdérmica, intramuscular, nasal, bucal o rectal, o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, membranas mucosas y ojos. Las preparaciones, entre otras, en forma de tabletas, pastillas, cápsulas, gránulos, gotas, jugos y jarabes son adecuadas para la administración oral; las soluciones, suspensiones, polvos fácilmente reconstituibles para inhalación y espráis son adecuados para la administración parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general (I) en una formulación de depósito, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con adición de agentes promotores de la penetración en la piel, son preparaciones adecuadas para la administración percutánea. Las formas de preparación que son adecuadas para la administración rectal, transmucosal, parenteral, oral o percutánea pueden suministrar los compuestos de acuerdo con la invención de estructura general (I) en una base de liberación retardada.
- La preparación de los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se realiza utilizando agentes, equipos, métodos y procedimientos bien conocidos del estado anterior de la técnica de la formulación farmacéutica, tal como se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Ed. A.R. Gennaro, 17 edición, Mack Publishing Company, Easton PA (1985), en particular en la parte 8, capítulos 76 a 93.
- Por ejemplo, para una formulación sólida tal como una pastilla, el ingrediente activo del medicamento, es decir, un compuesto de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se granula con un soporte farmacéutico, por ejemplo ingredientes para pastillas convencionales, como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o cauchos farmacéuticamente aceptables, y agentes diluyentes tales como agua, por ejemplo, para formar una composición sólida que contiene un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una distribución homogénea. Tal como se entiende aquí, una distribución homogénea significa que el ingrediente activo está distribuido uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación individual-unitaria, como pastillas, píldoras o cápsulas, con una eficacia idéntica. Después, la composición sólida se divide en formas de dosificación individual-unitaria. Las pastillas o píldoras del medicamento de acuerdo con la invención o de las composiciones de acuerdo con la invención también se pueden revestir o componer de otro modo para obtener una forma de dosificación de liberación retardada. Agentes de revestimiento adecuados son, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como, por ejemplo, goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.
- La cantidad de ingrediente activo a administrar al paciente es variable y depende del peso, la edad y el historial médico del paciente y del tipo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Convencionalmente se administran de 0,1 a 5.000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg, preferentemente de

2 a 250 mg/kg de peso corporal de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de estructura general de fórmula (I) o de subestructura de fórmulas (XX), (XX-A), (XX-B), (XX-C), (XX-D), (XX-E), (XX-F), (XX-G), (XX-H), (XX-J), (XX-K), (XX-L), (XX-M), (XX-N), (XX-O), (XXI), (XXI-A), (XXI-B), (XXI-C), (XXI-D), (XXI-E), (XXI-F), (XXI-G), (XXI-H), (XXI-J), (XXI-K) derivadas de la fórmula (I).

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden producir del modo descrito más abajo. En adelante se utilizan las siguientes abreviaturas: eq. = equivalente; calc. = calculado; hall. = hallado; d = día; h = hora; min = minuto;  $R_t$  = tiempo de retención; BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; BOP = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; CDI = carbonildiimidazol; dba = dibencilideno-acetona; DMAP = N,N-dimetilpiridin-4-amina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; NMP = N-metil-2-pirrolidona; tBuXPhos = 2-di-terc-butilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenilo; terc = terciario; THF = tetrahidrofurano; APCI = ionización química a presión atmosférica; ES-MS = espectrometría de masas electrospray (ES-MS); PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio; TOFMS = espectrometría de masas de tiempo de vuelo.

15 **Ejemplo de síntesis 1: ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 1)**

1a) 6-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona

- A una suspensión de urea (3,78 g, 63 mmol) en DMF (3 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (4,18 g, 38,5 mmol). Después de enfriar la mezcla a 0°C se añadió gota a gota 2-oxociclopentanoato de metilo (5,0 g, 35 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó a lo largo de la noche, formando un sólido incoloro. Luego se añadió una solución de hidróxido de sodio 2N (50 ml) a la suspensión y ésta se calentó a 90°C hasta que se disolvió el sólido. Después se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. El sólido resultante se filtró, se suspendió en tolueno y se liberó del disolvente en un rotavapor. El secado con tolueno se repitió otras dos veces. Sólido blanco. Rendimiento: 4,9 g (92% del valor teórico).

- 25 1 H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1,90-1,98 (2H), 2,41 -2,45 (2H), 2,60-2,64 (2H), 10,69 (s, 1 H), 11,01 (s, 1H).

LC/MS (método 2):  $R_t$  = 0,40 min,  $[M + H]^+$  calculado para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 153,15; hallado 153,20.

1b) 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

- Una solución de 6,7-dihidro-1H-ciclopenta[d]pirimidina-2,4(3H,5H)-diona (13,8 g, 90,7 mmol) y oxocloruro de fósforo (45 ml) se calentó a 100°C durante 8 horas y después a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió lentamente sobre una disolución saturada de bicarbonato de sodio helada. Después se llevó a cabo una extracción con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró en un rotavapor y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [ciclohexano / acetato de etilo 8:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 12,1 g (70% del valor teórico).

- 35 1H RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,14-2,25 (2H), 2,98 (t, J = 7,5, 2H), 3,06 (t, J = 7,9, 1 H).

LC/MS (método 2):  $R_t$  = 3,00 min,  $[M + H]^+$  calculado para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> 190,05; hallado 190,20.

1c) 2-(4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

- A una mezcla de 2,4-dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (1,89 g, 10 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (1,66 g, 10 mmol) en dioxano (40 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,5 ml, 10 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas bajo agitación. Después se añadió agua a la suspensión y se llevó a cabo una extracción con diclorometano. Después de secar las fases orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [ciclohexano / acetato de etilo 5:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 2,56 g (80% del valor teórico).

- 45 1 H RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,20 (2H), 2,93 (t, J = 7,5, 2H), 3,00 (t, J = 7,8, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,12 (d, J = 8,5, 2H), 7,32 (d, J = 8,5, 2H).

LC/MS (método 2):  $R_t$  = 3,67 min,  $[M + H]^+$  calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 319,76; hallado 319,20.

1d) Ácido 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

- Una solución del producto de reacción 1c) (319 mg, 1 mmol), ácido 3-fluor-4-metoxifenil borónico (204 mg, 1,2 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mol%, 35 mg, 50  $\mu$ mol) en dioxano/agua (12 ml, 5:1) se sometió a reflujo durante 1 hora bajo agitación. Después se añadió una disolución de hidróxido de sodio 4N (0,5 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora bajo agitación. La solución se filtró y se añadieron ácido clorhídrico 2N (2 ml) y agua (5 ml) al filtrado. El sólido formado se separó y se purificó mediante cromatografía en columna [acetato de etilo]. Sólido blanco. Rendimiento: 130 mg (33% del valor teórico).

- 55 1H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2,14 (2H), 2,90 (t, J = 7,5, 2H), 2,97 (t, J = 7,8, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 7,20 (d, J = 12,0, 1H), 7,23 (d, J = 8,5, 2H), 7,36 (d, J = 8,5, 2H), 7,79 (dd, J = 2,1, 12,9, 1H), 7,23 (ddd, J = 1,1, 2,1, 8,7, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,2, 33,7, 56,0, 66,3, 113,5 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 1,5), 114,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 19,6), 117,8, 121,2, 124,2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,1), 129,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6,5), 130,3, 131,9, 149,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 10,7), 150,9, 151,1 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 243), 160,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,9), 164,7, 172,6, 177,2.

LC/MS (método 2): R<sub>t</sub> = 3,97 min, [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 395,41; hallado 395,20.

**5 Ejemplo de síntesis 2: ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 2)**

Una solución de la pirimidina de 1c) (319 mg, 1 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (187 mg, 1 mmol), carbonato de cesio (391 mg, 1,2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mol%, 35 mg, 50 μmol) en dioxano/agua (12 ml, 5:1) se sometió a reflujo durante 1 hora bajo agitación, se añadió una disolución de hidróxido de sodio 4N (0,5 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante una hora más bajo agitación. Después se filtró y se añadieron ácido clorhídrico 2N (2 ml) y agua (5 ml). El depósito precipitado se separó y se lavó con agua y diclorometano. Sólido blanco. Rendimiento: 323 mg (78% del valor teórico).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,14 (2H), 2,91 (t, J = 7,5, 2H), 3,00 (t, J = 7,8, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,19 (d, J = 8,8, 1H), 7,21 (d, J = 8,5, 2H), 7,36 (d, J = 8,5, 2H), 8,02 (dd, J = 2,2, 8,7, 1H), 8,08 (d, J = 2,1, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,2, 39,9, 56,2, 66,3, 112,6, 117,9, 121,0, 121,2, 127,6, 128,7, 130,2, 130,3, 131,9, 150,9, 156,2, 160,7, 164,7, 172,5, 177,3.

LC MS (método 2): R<sub>t</sub> = 4,07 min, [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 411,86; hallado 411,20.

**20 Ejemplo de síntesis 3: ácido 2-(4-(2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 3)**

El compuesto buscado se produjo a partir de la pirimidina obtenida mediante el procedimiento 1c) (319 mg, 1 mmol), ácido 3,4-difluorofenilborónico (158 mg, 1 mmol), carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mol%, 35 mg, 50 μmol) de modo análogo al procedimiento 1d). En cambio, el producto bruto no se purificó a continuación sobre gel de sílice, sino que se lavó con agua y diclorometano. Sólido blanco. Rendimiento: 275 mg (72% del valor teórico).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,15 (2H), 2,94 (t, J = 7,5, 2H), 3,02 (t, J = 7,8, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,5, 1H), 7,36 (d, J = 8,5, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,91-7,98 (2H), 12,34 (s, 1H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,3, 33,7, 37,8, 66,3, 116,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 18,7), 117,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 17,4), 118,8, 121,2, 124,4 (dd, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,1, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6,8), 130,4, 132,0, 134,5 (dd, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,6, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 6,1), 149,4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 12,8, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 245,2), 150,8, 151,0 (dd, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 12,3, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 249,9), 160,0 (dd, <sup>5</sup>J<sub>C,F</sub> = 1,4, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,5), 164,8, 172,5, 177,5.

LC MS (método 2): R<sub>t</sub> = 4,14 min, [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 383,37; hallado 383,20.

**Ejemplo de síntesis 4: ácido 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico (compuesto nº 4)**

**35 4a) 4-(2-(3-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoato de metilo**

A una solución del compuesto de dicloro de 1b) (2,30 g, 12,17 mmol) en DMF (6 ml) se le añaden ácido 4-hidroxibenzoico (1,80 g, 11,83 mmol) y carbonato de cesio (4,50 g, 13,81 mmol). Después se agitó durante 1 hora a 130°C. La mezcla se enfrió, se añadió agua y se llevó a cabo una extracción con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a un pequeño volumen bajo vacío hasta que se secaron. El sólido marrón restante (2,87 g) se suspendió en metanol, se agitó durante 1 hora, se filtró, se lavó con metanol y se secó. Sólido amarillo. Rendimiento: 2,35 g (81% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 22,0, 26,4, 34,2, 52,2, 119,7, 121,2, 127,5, 131,3, 155,8, 158,2, 165,2, 166,3, 178,8.

**4b) 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoato de metilo**

**45** Al compuesto de cloro del procedimiento 4a) (304,7 mg, 1 mmol), ácido 3-fluor-4-metoxifenilborónico (178,8 mg, 1,05 mmol) y carbonato de cesio (1,3 g, 4 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (81,7 mg, 0,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 95°C. Después, la mezcla de reacción (aceite marrón) se purificó mediante cromatografía [ciclohexano, después diclorometano / ciclohexano 1:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 226 mg (57% del valor teórico).

**50** <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 22,1, 26,8, 34,5, 52,2, 56,2, 112,7, 112,7, 115,6, 115,9, 118,3, 121,2, 121,4, 124,5, 124,5, 126,9, 130,4, 131,1, 131,4, 149,7, 149,8, 151,0, 153,4, 156,6, 162,2, 164,7, 166,5, 177,6.

**4c) Ácido 4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico**

**55** A una solución del éster de 4) (226 mg, 0,57 mmol) en metanol (5,5 ml) y dioxano (3,3 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (1,8 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a 95°C. Luego se añadió ácido clorhídrico 1N (1,8 ml) a la mezcla de reacción y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y metanol y se secó. Sólido marrón claro. Rendimiento: 157 mg (72% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,2, 33,8, 56,1, 113,6, 114,3, 114,5, 118,2, 121,6, 124,3, 124,3, 127,7, 129,7, 129,8, 130,9, 149,1, 149,3, 150,0, 152,4, 155,9, 161,0, 161,0, 164,3, 166,7, 177,8.

**Ejemplo de síntesis 5: ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico (compuesto nº 5)**

5 5a) 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto de cloro de 4a) (304,7 mg, 1 mmol) y ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (147,2 mg, 0,79 mmol) se sometieron a reacción de forma análoga al procedimiento 4b). Sólido blanco. Rendimiento: 166 mg (51% del valor teórico).

10 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 22,1, 26,8, 34,4, 52,1, 56,2, 111,5, 118,3, 121,4, 122,6, 126,9, 127,9, 130,7, 131,1, 156,6, 156,8, 162,1, 164,7, 166,5, 177,7.

5b) Ácido 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)-benzoico

El compuesto buscado se produjo a partir del éster obtenido en 5a) (161,3 mg, 0,39 mmol) de forma análoga al procedimiento 4c) mediante tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio 1N. Sólido marrón claro. Rendimiento: 115 mg (74% del valor teórico); punto de fusión: 220-225°C.

15 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 21,5, 26,3, 33,5, 54,6, 111,4, 118,6, 120,9, 122,2, 127,7, 129,3, 131,0, 156,0, 156,8, 161,4, 164,7, 167,8, 176,5.

**Ejemplo de síntesis 6: ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico (compuesto nº 6)**

6a) 4-(2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoato de metilo

20 Producido a partir del compuesto de cloro de 4a) (304,7 mg, 1 mmol) y ácido 3,4-difluorofenilborónico (165,8 mg, 1,05 mmol) de forma análoga al procedimiento 4b). La mezcla de reacción (aceite marrón) así obtenida se purificó mediante cromatografía [ciclohexano; diclorometano/ciclohexano 1:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 140 mg (37% del valor teórico).

25 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 22,1, 26,8, 34,4, 52,2, 117,0, 117,2, 117,2, 119,0, 121,2, 121,4, 124,4, 124,4, 124,4, 124,5, 127,1, 131,1, 131,2, 134,4, 149,0, 149,2, 150,7, 150,9, 151,5, 151,6, 153,2, 153,4, 156,4, 161,4, 164,8, 166,5, 177,8.

6b) Ácido 4-(2-(3,4-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)-benzoico

30 El compuesto buscado se produjo a partir del éster obtenido en 6a) de forma análoga al procedimiento 4c) mediante tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio 1N. Sólido marrón claro. Rendimiento: 66,5 mg (49% del valor teórico); punto de fusión: 240-244°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,3, 33,8, 116,0, 116,2, 117,7, 117,9, 119,2, 121,5, 124,4, 124,5, 124,5, 127,8, 131,0, 134,3, 134,4, 134,4, 134,4, 148,1, 148,2, 149,7, 149,8, 150,6, 152,3, 155,8, 160,1, 164,3, 166,7, 178,0.

35 **Ejemplo de síntesis 7: ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 7)**

7a) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-acetato de metilo

40 Una mezcla de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (200 mg, 0,738 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (123 mg, 0,738 mmol) y carbonato de potasio (306 mg, 2,213 mmol) en DMF (4 ml) se agitaron durante 18 horas a 70°C. Después de añadir agua y acetato de etilo, la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró por destilación en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía [hexano / acetato de etilo 0-20%]. Sólido blanco. Rendimiento: 160 mg (54% del valor teórico).

LC-MS (método 1): R<sub>t</sub> = 2,98 min, m/z [M+H]<sup>+</sup> = 401 (ES<sup>+</sup>).

7b) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

45 Una solución acuosa de hidróxido de litio 1M (0,8 ml) se añadió al producto del procedimiento 7a) (160 mg, 0,399 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 55°C y después a lo largo de la noche a temperatura ambiente. Después se retiró el THF por destilación y la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío. Sólido blanco. Rendimiento: 143 mg (93% del valor teórico).

50 LC-MS (método 1): R<sub>t</sub> = 2,58 min, m/z [M+H]<sup>+</sup> = 387 (ES<sup>+</sup>), [M-H]<sup>-</sup> = 385 (ES<sup>-</sup>).

**Ejemplo de síntesis 8: Ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico (compuesto nº 8)**

8a) 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoato de metilo

Producido a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]-pirimidina (200 mg, 0,738 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (112 mg, 0,738 mmol) de forma análoga al procedimiento 7a). Sólido amarillo claro. Rendimiento: 130 mg (46% del valor teórico); espectroscopía de masas:  $[M+H]^+ = 387$  (ES<sup>+</sup>).

5 LC-MS (método 1):  $R_t = 3,10$  min,  $m/z [M+H]^+ = 387$  (ES<sup>+</sup>).

8b) Ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)benzoico

El éster metílico obtenido en 8a) (150 mg, 0,388 mmol) se convirtió en el compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 7b). Sólido blanco. Rendimiento: 100 mg (69% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,58$  min,  $m/z [M+H]^+ = 373$  (ES<sup>+</sup>),  $[M-H]^- = 371$  (ES<sup>-</sup>).

10 **Ejemplo de síntesis 9: Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 10)**

9a) 2-(4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

15 Una mezcla de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (300 mg, 1,477 mmol), 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (245 mg, 1,477 mmol) y carbonato de potasio (408 mg, 2,95 mmol) en DMF (4 ml) se agitaron durante 1 hora a 80°C. Después de añadir agua, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío. Sólido blanco. Rendimiento: 441 mg (90% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,43$  min,  $m/z [M+H]^+ = 333$  (ES<sup>+</sup>).

9b) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)fenil)acético

20 Una solución de carbonato de cesio (648 mg, 1,988 mmol) en agua (1 ml) se añadió al compuesto de cloro de 9a) (441 mg, 1,325 mmol) y ácido 5-clorotiofen-2-il borónico (473 mg, 2,92 mmol) en acetonitrilo (3 ml). Después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (77 mg, 0,066 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a 150°C durante 3 horas bajo radiación de microondas (15 vatios). Luego se añadieron ácido clorhídrico 1M (3 ml) y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a un pequeño volumen bajo vacío y después se purificaron mediante cromatografía en columna [gel de sílice, primero lavado con acetato de etilo / ácido acético 1% antes de equilibrado con hexano. Eluyente = hexano / acetato de etilo 0-100%]. Sólido amarillo claro. Rendimiento: 86 mg (16% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,79$  min,  $m/z [M+H]^+ = 401$  (ES<sup>+</sup>),  $[M-H]^- = 399$  (ES<sup>-</sup>).

**Ejemplo de síntesis 10: Ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)benzoico (compuesto nº 11)**

30 10a) 4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto se produjo de forma análoga al procedimiento 9a) a partir de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolina (300 mg, 1,477 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (225 mg, 1,477 mmol). Rendimiento: 436 mg (93% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,50$  min,  $m/z [M+H]^+ = 319$  (ES<sup>+</sup>).

35 10b) 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)benzoato de metilo

40 Una solución de tributil(5-clorotiofen-2-il)estannano (384 mg, 0,941 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a 4-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)benzoato de metilo (200 mg, 0,627 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (22 mg, 0,031 mmol). Después se introdujo nitrógeno en la solución durante 5 minutos y luego se agitó durante 3 horas a 90°C. Después de añadir acetato de etilo y agua, la fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a un pequeño volumen. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice, hexano / acetato de etilo 0-30%]. Sólido amarillo claro, que podía ser sometido a reacción posterior sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 128 mg (pureza 90%).

LC-MS (método 1):  $R_t = 3,24$  min,  $m/z [M+H]^+ = 400$  (ES<sup>+</sup>).

45 10c) Ácido 4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinazolin-4-iloxi)benzoico

El éster metílico obtenido en la reacción previa (128 mg, 90%, 0,128 mmol) se convirtió en el compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 7b). Rendimiento: 23 mg (21 % del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,86$  min,  $m/z [M+H]^+ = 387$  (ES<sup>+</sup>),  $[M-H]^- = 385$  (ES<sup>-</sup>).

50 **Ejemplo de síntesis 11: Ácido 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acético (compuesto nº 9)**

11a) 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acetato de metilo

A una suspensión de polvo de zinc (403 mg, 6,17 mmol) en DMF (0,4 ml) se le añadió yodo (47 mg, 0,185 mmol). La mezcla, inicialmente amarilla, pierde su color cuando se calienta. Después de enfriarla se añadió 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de metilo (250 mg, 1,028 mmol) disuelto en DMF (0,6 ml), lo que condujo a otro aumento de temperatura. Después de enfriar de nuevo, se añadió una suspensión de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (279 mg, 1,028 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (119 mg, 0,103 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, luego durante 3 horas a 55°C y a continuación a lo largo de la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1M y se añadieron acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio. Después de retirar el disolvente por destilación, el residuo se purificó mediante cromatografía, primero sobre un gel de sílice [hexano / acetato de etilo 0-50%] y después mediante una columna SCX. Sólido blanco. Rendimiento: 52 mg (12% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,99$  min,  $m/z$   $[M+H]^+ = 399$  (ES<sup>+</sup>).

11b) Ácido 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acético

15 Producido de forma análoga al procedimiento 7b) a partir de 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acetato de metilo (64 mg, 0,160 mmol). Rendimiento: 51 mg (83% del valor teórico).

LC-MS (método 1):  $R_t = 2,55$  min,  $m/z$   $[M+H]^+ = 385$  (ES<sup>+</sup>),  $[M-H]^- = 383$  (ES<sup>-</sup>).

20 **Ejemplo de síntesis 12: Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 12)**

12a) 5,5-difluor-2-hidroxiclohex-1-eno-carboxilato de etilo

A una suspensión de etanolato de potasio (1,25 g, 14,86 mmol) en THF (10 ml) se le añadió dietil éster de ácido 4,4-difluoroheptanodicarboxílico (2,50 g, 9,91 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora bajo agitación. Después se añadieron ácido clorhídrico (20 ml) y una disolución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y se llevó a cabo una extracción con dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a un pequeño volumen bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60, ciclohexano / acetato de etilo 19:1]. Aceite incoloro. De acuerdo con el espectro RMN, el compuesto estaba predominantemente en la forma enol. Rendimiento: 1,40 g (69% del valor teórico).

30 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 13,9, 26,4, 26,5, 26,5, 28,2, 28,5, 28,7, 31,1, 31,3, 31,6, 60,6, 93,0, 93,0, 93,1, 120,1, 122,5, 124,8, 168,1, 169,7, 170,9, 202,5, 202,5.

12b) 2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(3H)-ona

Una suspensión del éster etílico de 12a) (1,16 g, 5,63 mmol), 5-clorotiofeno-2-carboximidamida (741 mg, 3,75 mmol) y carbonato de cesio (1,47 g, 4,50 mmol) en DMF (4 ml) se agitó durante 1 hora a 130°C (temperatura del baño de aceite). Después se añadió una disolución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y se llevó a cabo una extracción con THF. Un sólido beige precipitó de la solución en dos fases, que se filtró, se lavó con agua y THF y después se desechó. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo (790 mg) se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60, ciclohexano / acetato de etilo 4:1 → 1:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 367 mg (32% del valor teórico).

LC-MS (método 2):  $R_t = 3,8$  min,  $[M+H]^+ = 303,1$ .

12c) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

Al producto de 12b) (155 mg, 0,51 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron BOP (452 mg, 1,02 mmol) y carbonato de cesio (660 mg, 2,04 mmol) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadieron a la suspensión incolora 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (169 mg, 1,02 mmol) y más carbonato de cesio (660 mg, 2,04 mmol). A continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. Después de separar un sólido insoluble (educto), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice [ciclohexano / acetato de etilo 4:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 161 mg (70% del valor teórico).

LC-MS (método 2):  $R_t = 4,3$  min,  $m/z$ :  $[M+H]^+ = 451,2$ .

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 28,9, 29,0, 29,1, 29,4, 30,8, 31,1, 31,1, 31,2, 39,4, 51,7, 110,3, 110,3, 110,4, 120,7, 121,5, 122,9, 125,1, 128,3, 131,6, 132,3, 140,6, 150,7, 156,4, 164,5, 166,4, 171,6.

55 12d) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4-iloxi)fenil)acético

A una suspensión del éster metílico de 12c) (148 mg, 0,33 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (1,05 ml, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 1N (1,05 ml). El depósito precipitado se separó, se lavó con agua y dietil éter y después se secó bajo vacío. Sólido blanco. Rendimiento: 56 mg (39% del valor teórico).

LC-MS (método 2):  $R_t = 4,2$  min,  $m/z$ :  $[M+H]^+ = 437,1$   
 13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 29,0, 31,1, 39,9, 110,4, 120,3, 121,1, 121,3, 122,7, 125,1, 128,3, 128,4, 130,4, 132,3, 132,3, 140,6, 150,6, 156,4, 164,4, 166,4, 172,6.

**Ejemplo de síntesis 13: Ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 13)**

13a) 2-(4-(2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

Una solución de la pirimidina de 1c) (319 mg, 1,5 mmol), ácido 3-cloro-4-hidroxifenil-borónico (260 mg, 1,8 mmol), fosfato de potasio (450 mg, 2,25 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (5 mol%, 54 mg, 75  $\mu$ mol) en dioxano / agua (18 ml, 5 : 1) se agitó durante 1 hora a 70°C. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [ciclohexano / acetato de etilo 6:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 222 mg (36% del valor teórico).

1H RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,20 (2H), 2,97 (t, J = 7,5, 2H), 3,07 (t, J = 7,8, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,6, 1H), 7,17 (d, J = 8,5, 2H), 7,34 (d, J = 8,5, 2H), 8,04 (dd, J = 2,0, 8,6, 1H), 8,23 (d, J = 2,0, 1H).

LC/MS (método 2):  $R_t = 4,01$  min,  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{20}ClN_2O_4$  411,86; hallado 411,20.

13b) Ácido 2-(4-(2-(3-cloro-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

Una solución de hidróxido de sodio 2N (1 ml) se añadió a una solución de la pirimidina de 13a) (222 mg, 0,54 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se añadieron ácido clorhídrico 2N (1 ml) y agua (10 ml). El depósito precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. Sólido incoloro. Rendimiento: 140 mg (65% del valor teórico).

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 2,12 (2H), 2,90 (t, J = 7,4, 2H), 2,97 (t, J = 7,7, 2H), 3,63 (s, 2H), 6,97 (d, J = 8,5, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 2H), 7,38 (d, J = 8,5, 2H), 7,88 (dd, J = 2,1, 8,5, 1H), 8,01 (ddd, J = 2,1, 1H), 11,08 (s, 1 H).

13C RMN (100 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 21,4, 26,2, 33,7, 39,9, 116,4, 117,5, 119,7, 121,1, 127,4, 129,0, 129,1, 130,3, 131,9, 150,9, 155,2, 161,1, 164,6, 172,6, 177,2.

LC/MS (método 2):  $R_t = 3,87$  min,  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{18}ClN_2O_4$  397,83; hallado 397,20.

**Ejemplo de síntesis 14: Ácido 2-(4-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H- ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético (compuesto nº 14)**

14a) 2-(4-(2-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

Una solución de 2-(4-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo (2,00 g, 6,27 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (1,73 g, 12,5 mmol), fosfato de potasio (2,70 g, 12,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mol%, 362 mg, 0,31 mmol) en dioxano / agua (60 ml, 5:1) se agitó durante 1,5 horas a 70°C. Después se añadió una disolución saturada de cloruro de sodio a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 3:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 2,25 g (95% del valor teórico).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 2,09 (2H), 2,89 (t, J = 7,5, 2H), 2,97 (t, J = 7,8, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,5, 2H), 7,21 (d, J = 8,5, 2H), 7,35 (d, J = 8,5, 2H), 7,93 (d, J = 8,5, 2H), 9,84 (s, 1H)

LC/MS (método 2):  $R_t = 3,83$  min,  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{20}N_2O_4$  377,42; hallado 377,20.

14b) 2-(4-(2-(3-bromo-4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

Al producto intermedio de 14a) (940 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro de aluminio (334 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente, tiempo durante el cual la suspensión se convirtió en una solución. Luego se añadió lentamente bromo (0,128 ml, 2,5 mmol), la mezcla se agitó a lo largo de la noche, después se añadió lentamente una solución de tiosulfato de sodio 1N (40 ml) y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 3:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 935 mg (82% del valor teórico).

1 H RMN (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 2,10 (2H), 2,88 (t, J = 7,5, 2H), 2,96 (t, J = 7,8, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,5, 1H), 7,20 (d, J = 8,5, 2H), 7,37 (d, J = 8,5, 2H), 7,90 (dd, J = 2,1, 8,5, 1H), 8,18 (d, J = 2,1, 1H), 10,72 (s, 1H).



LC/MS (método 2):  $R_t = 4,02$  min,  $[M]^+$  calculado para  $C_{22}H_{19}BrN_2O_4$  455,11; hallado 455,31.

14c) 2-(4-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

5 Una solución de la pirimidina de 14b) (1,35 g, 3 mmol), carbonato de potasio (415 mg, 3 mmol) y yodometano (0,169 ml, 2,7 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se liberaron de disolvente. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 5:1] dio como resultado el compuesto buscado en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 840 mg (66% del valor teórico).

10  $^1H$  RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,19 (2H), 2,96 (t,  $J = 7,5$ , 2H), 3,05 (t,  $J = 7,8$ , 2H), 3,73 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,5$ , 1H), 7,19 (d,  $J = 8,5$ , 2H), 7,34 (d,  $J = 8,5$ , 2H), 8,13 (dd,  $J = 2,1$ , 8,5, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,1$ , 1H).

LC/MS (método 2):  $R_t = 4,22$  min,  $[M]^+$  calculado para  $C_{23}H_{21}BrN_2O_4$  469,34; hallado 469,20.

14d) Ácido 2-(4-(2-(3-bromo-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

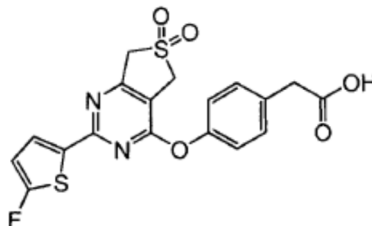
15 Una solución de hidróxido de sodio 1N (5 ml) se añadió al éster metílico de 14c) (469 mg, 1 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agitó a lo largo de la noche a temperatura ambiente. Después se añadió ácido clorhídrico 2N (2,5 ml), el THF se retiró por destilación y el precipitado se filtró. Éste se lavó con agua y después se secó. Sólido blanco. Rendimiento: 384 mg (84% del valor teórico); punto de fusión: 263-264°C.

20  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2,12 (m, 2H), 2,90 (dd (tipo-t),  $J = 7,4$ , 7,5, 2H), 2,96 (dd (tipo-t),  $J = 7,7$ , 7,8, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 7,14 (d,  $J = 8,7$ , 1 H), 7,22 (d,  $J = 8,5$ , 2H), 7,36 (d,  $J = 8,5$ , 2H), 8,04 (dd,  $J = 2,1$ , 8,7, 1H), 8,25 (d,  $J = 2,1$ , 1 H).

$^{13}C$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 21,4, 26,3, 33,7, 40,0, 56,4, 110,5, 112,4, 117,9, 121,2, 128,3, 130,3, 130,7, 131,8, 132,0, 150,9, 157,1, 160,6, 164,7, 172,6, 177,3.

LC/MS (método 2):  $R_t = 4,09$  min,  $[M]^+$  calculado para  $C_{22}H_{19}BrN_2O_4$  455,31; hallado 455,10.

25 **Ejemplo de síntesis 15: Ácido 2-[4-[[2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



15a) 2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ol

30 Una solución de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (1,42 g, 8,84 mmol), clorhidrato de 5-fluorotiofeno-2-carboximidamida (800 mg, 4,42 mmol) y base de Hünig (0,9 ml, 680 mg, 5,3 mmol) en n-propanol (13 ml) se irradió con microondas a 90°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (50 ml) y la agitación continuó durante 15 minutos bajo enfriamiento en baño de hielo. El sólido precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml), etanol (2 x 5 ml) y dietil éter (2 x 5 ml). Sólido verde claro. Rendimiento: 689 mg (rendimiento 62%).

15b) 4-cloro-2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

35 El tioéter de 15a) (689 mg, 2,7 mmol) y oxocloruro de fósforo (5,05 ml, 8,3 g, 54,2 mmol) se calentaron durante 2 horas a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo y se añadió agua (30 ml) lentamente. Luego se añadió diclorometano (30 ml), la mezcla se agitó durante otros 10 minutos y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de sodio y se evaporaron. Sólido beige. Rendimiento: 850 mg (99% del valor teórico). Intervalo de fusión: 119-124°C.

40  $^{13}C$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 33,4, 38,8, 109,3, 109,4, 127,3, 127,4, 129,5, 157,6, 160,6, 167,7, 170,6, 171,9.

15c) 2-(4-(2-(5-fluorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

45 El cloruro de pirimidina de 15b) (470 mg, 1,72 mmol), 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (567 mg, 3,45 mmol) y carbonato de potasio (358 mg, 2,58 mmol) en acetonitrilo seco (30 ml) se agitaron durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 5 ml) y diclorometano (2 x 10 ml). El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice; acetato de etilo / ciclohexano 1:4]. Sólido incoloro. Rendimiento: 540 mg (78% del valor teórico).

$^{13}C$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 31,8, 38,7, 40,6, 52,1, 108,9, 109,0, 115,0, 121,7, 126,3, 126,3, 130,2, 130,6, 130,6, 131,2, 151,2, 160,0, 165,3, 167,2, 170,1, 171,8, 172,4.

15d) 2-[4-[[2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo

A una solución del producto de 15c) (520 mg, 1,29 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 824 mg, 3,34 mmol) en diclorometano (10 ml) en un plazo de 2 minutos bajo enfriamiento en baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después se vertió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) en la mezcla y la agitación continuó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice; ciclohexano / acetato de etilo 1:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 437 mg (78% del valor teórico). Intervalo de fusión: 192-193°C.

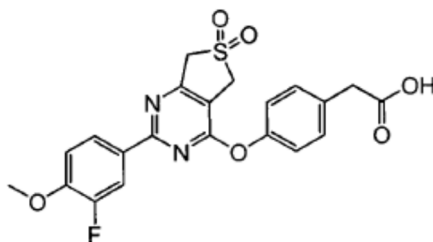
10 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13-d6, δ ppm): 40,5, 52,1, 53,6, 57,9, 109,0, 109,0, 109,4, 109,5, 121,7, 127,6, 127,7, 130,4, 131,9, 150,6, 160,7, 160,7, 161,8, 164,6, 167,9, 170,9, 171,7.

15e) Ácido 2-[4-[[2-(5-fluorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

Al producto obtenido bajo 15d) (230 mg, 0,53 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (2,65 ml, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en vacío y se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico 1N (3 ml). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con agua (2 x 6 ml). Rendimiento: 210 mg (94% del valor teórico). Intervalo de fusión: 195-197°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 30,4, 40,7, 52,7, 57,1, 110,4, 110,5, 121,1, 127,1, 127,1, 129,6, 129,9, 129,9, 133,4, 150,0, 158,8, 163,1, 164,1, 166,0, 168,9, 172,8.

20 **Ejemplo de síntesis 16: Ácido 2-[4-[[2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



16a) 2-(4-(2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)-acetato de metilo

El compuesto se obtuvo a partir de 4-cloro-2-(3-fluor-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (313 mg, 1 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (329 mg, 2 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en 15c). Aceite amarillo. Rendimiento: 250 mg (59% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 31,9, 38,8, 40,6, 52,1, 56,2, 112,7, 112,7, 115,1, 115,8, 116,0, 121,7, 124,6, 124,7, 130,0, 130,3, 131,2, 149,9, 150,0, 150,9, 151,3, 153,4, 162,9, 162,9, 165,5, 171,8, 172,5.

16b) 2-[4-[[2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo

30 Preparación de acuerdo con el procedimiento descrito en 15d) comenzando con el producto de 16a) (230 mg, 0,54 mmol). Sólido amarillo. Rendimiento: 180 mg (73% del valor teórico). Intervalo de fusión: 200-202°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13-d6, δ ppm): 40,6, 52,1, 53,7, 56,2, 58,1, 109,3, 112,7, 112,8, 115,9, 116,1, 121,6, 125,0, 125,0, 129,2, 129,3, 130,5, 131,9, 150,6, 150,7, 150,7, 150,9, 161,9, 163,6, 163,7, 164,9, 171,7.

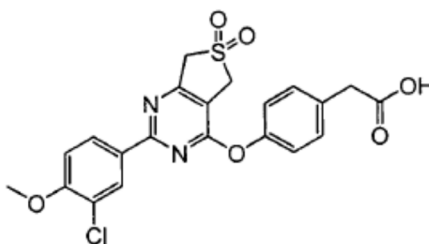
16c) Ácido 2-[4-[[2-(3-fluor-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

35 Obtenido a partir del producto de 16b) (180 mg, 0,39 mmol) de forma análoga al procedimiento descrito en 15e). Rendimiento: 160 mg (93% del valor teórico). Intervalo de fusión: 204-206°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d6, δ ppm): 30,4, 52,7, 56,2, 57,2, 110,5, 113,8, 114,6, 114,8, 121,4, 124,7, 124,8, 128,7, 128,8, 130,5, 132,6, 149,9, 150,0, 150,3, 152,4, 161,6, 161,7, 163,2, 164,3, 172,5.

40 Los siguientes ejemplos de síntesis se prepararon de acuerdo con los procedimientos para los ejemplos 15 y 16:

**Ejemplo de síntesis 17: Ácido 2-[4-[[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



17a) Preparación de 2-(4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo en forma de un sólido amarillo a partir de 4-cloro-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (148 mg, 0,47 mmol). Rendimiento: 180 mg (87% del valor teórico).

5  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 31,9, 38,8, 40,2, 40,6, 52,0, 52,1, 56,2, 111,5, 115,2, 115,4, 121,7, 122,5, 126,1, 128,1, 130,2, 130,2, 130,4, 131,2, 151,3, 154,7, 157,1, 162,7, 165,5, 171,9, 172,4, 172,5.

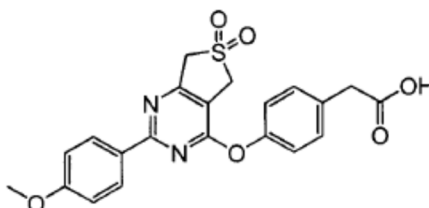
17b) Preparación de 2-[4-[[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 110 mg (100% del valor teórico). Intervalo de fusión: 148-151°C.

10  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d6,  $\delta$  ppm): 40,6, 52,2, 53,7, 56,3, 58,1, 109,3, 111,6, 121,6, 122,8, 128,4, 129,5, 130,4, 130,5, 131,8, 150,7, 157,7, 161,9, 163,5, 164,9, 171,7.

17c) Preparación de ácido 2-[4-[[2-(3-cloro-4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético. Rendimiento: 82 mg (77% del valor teórico). Intervalo de fusión: 210-212°C.

15  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 30,4, 52,7, 56,4, 57,2, 110,5, 112,9, 121,3, 121,4, 128,1, 129,0, 129,1, 130,5, 132,7, 150,3, 157,0, 161,5, 163,3, 164,3, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 18: ácido 2-[4-[[2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



18a) Preparación de 2-(4-(2-(4-metoxifenil)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento: 80 mg (39% del valor teórico).

18b) Preparación de 2-[4-[[2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento: 110 mg (57% del valor teórico).

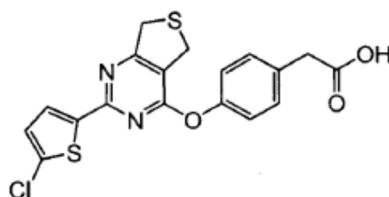
$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d6,  $\delta$  ppm): 40,5, 52,1, 53,7, 55,4, 55,5, 58,1, 108,7, 113,9, 121,7, 128,7, 130,2, 130,4, 130,6, 131,6, 150,9, 161,7, 162,5, 164,6, 164,8, 171,7.

25 18c) Preparación de ácido 2-[4-[[2-(4-metoxifenil)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

Al producto de 18a) (110 mg, 0,23 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (1,15 ml, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, mientras tanto precipitó un sólido. El sobrenadante se retiró con una pipeta y el precipitado se lavó con THF (2 x 7 ml) y diclorometano (2 x 7 ml). Después se añadieron agua (10 ml) y ácido clorhídrico 1N (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La filtración y el posterior lavado del residuo del filtro con agua (2 x 6 ml) proporcionaron el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 82 mg (77% del valor teórico). Intervalo de fusión: 201- 203°C.

30  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 30,4, 52,7, 55,3, 57,3, 109,9, 114,1, 121,4, 128,3, 129,5, 130,5, 132,5, 150,4, 162,0, 162,8, 163,2, 164,3, 172,6.

35 **Ejemplo de síntesis 19: Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



## 19a) 2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-ol

Una mezcla de 4-oxotetrahidrotiofeno-3-carboxilato de metilo (810 mg, 5,06 mmol), 5-clorotiofeno-2-carboximidamida (500 mg, 2,53 mmol) y base de Hünig (0,515 ml, 3,92 mmol) en n-propanol (2 ml) se irradió con microondas durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento en baño de hielo. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo (3 ml) y dietil éter (3 ml). Sólido beige. Rendimiento: 343 mg (50% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 3,9 (2H, d, J = 2,8), 4,1 (2H, d, J = 3,2), 7,2 (1H, d, J = 4,4), 8,0 (1H, d, J = 3,6).

## 19b) 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina

El tioéter de 19a) (321 mg, 1,18 mmol) y oxocloruro de fósforo (2,2 ml, 3,69 g, 23,7 mmol) se calentaron durante 2 horas a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió después a 0°C y se añadió agua (15 ml) lentamente. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y la agitación continuó durante 10 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de sodio y los disolventes se retiraron por destilación en vacío. Sólido de color naranja. Rendimiento: 312 mg (92% del valor teórico). Intervalo de fusión: 150-152°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 33,5, 38,8, 127,6, 127,7, 129,4, 135,5, 139,5, 157,7, 160,1, 172,0.

## 19c) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

Preparado a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidina (150 mg, 0,52 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (155 mg, 0,936 mmol) de forma análoga a la descrita en 15c). Sólido incoloro. Rendimiento: 174 mg (80% del valor teórico). Intervalo de fusión: 163-165°C.

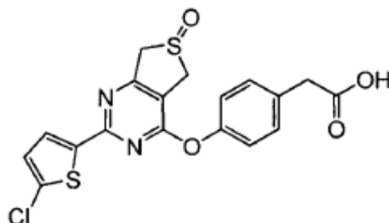
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 31,8, 38,6, 40,5, 52,0, 115,3, 121,6, 127,3, 128,4, 130,2, 131,2, 134,4, 140,7, 151,1, 159,5, 165,3, 171,8, 172,4.

## 19d) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

A 19c) (156 mg, 0,372 mmol) en metanol (35 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (3,72 ml, 3,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron en vacío, se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) y la suspensión se agitó durante 15 minutos y después se filtró. El precipitado y la fase acuosa se combinaron y se agitaron junto con ácido clorhídrico 1N (3,72 ml) durante 3 h. La filtración y el lavado del residuo del filtro con agua (2 x 5 ml) finalmente dieron como resultado el producto. Sólido beige. Rendimiento: 90 mg (60% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 31,0, 37,6, 39,9, 115,7, 121,2, 128,4, 128,5, 130,3, 132,4, 132,5, 140,3, 150,4, 158,2, 164,9, 172,4, 172,5.

## Ejemplo de síntesis 20: ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético



## 20a) 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-5,7-dihidro-tieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]-acetato de metilo

Al producto de 19c) (238 mg, 0,592 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C se le añadió una solución de ácido m-cloroperoxisulfónico (77%, 146 mg, 0,651 mmol) en diclorometano (10 ml) en un plazo de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Luego se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio (20 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo]. Sólido incoloro. Rendimiento: 214 mg (83% del valor teórico). Intervalo de fusión: 195-198°C.

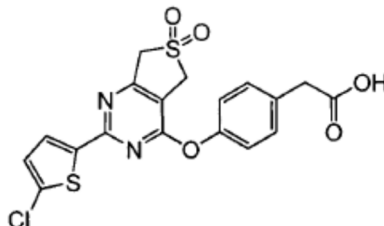
$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 40,5, 52,1, 54,6, 60,7, 110,3, 121,6, 127,5, 129,0, 130,3, 131,5, 135,1, 140,2, 150,8, 160,9, 166,7, 168,3, 171,7.

20b) Ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

5 Preparado a partir del éster de 20a) (214 mg, 0,492 mmol) de forma análoga a la descrita en 15e). Sólido beige. Rendimiento: 147 mg (71% del valor teórico). Intervalo de fusión: 169-172°C.

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 39,9, 53,9, 60,2, 112,4, 121,2, 128,5, 128,8, 130,4, 132,5, 132,8, 140,1, 150,2, 159,1, 166,3, 170,1, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 21: ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



10

21a) 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo

El tioéter de 19c) (200 mg, 0,477 mmol) se trató con ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 305 mg, 1,34 mmol) de forma análoga a la descrita en 20a). Sólido incoloro. Rendimiento: 159 mg (74% del valor teórico). Intervalo de fusión: 233-234°C.

15

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 40,5, 52,1, 53,6, 57,9, 109,2, 121,5, 127,6, 129,6, 130,4, 131,9, 135,9, 139,8, 150,5, 160,2, 161,8, 164,6, 171,7.

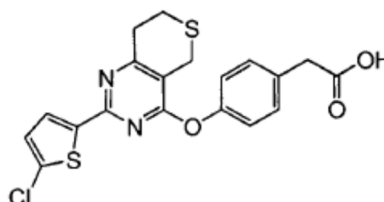
21b) Ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

Preparado a partir del producto de 21a) (136 mg, 0,3 mmol) de forma análoga al procedimiento descrito en 18c). Rendimiento: 82 mg (63% del valor teórico). Intervalo de fusión: 243-245°C.

20

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 39,9, 52,6, 57,0, 110,8, 121,2, 128,6, 129,3, 130,5, 132,7, 133,3, 139,9, 150,1, 158,3, 163,2, 164,1, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 22: ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



25

22a) 2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol

Preparado a partir de 4-oxotetrahidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo (1,76 g, 10,15 mmol) y clorhidrato de 5-clorotiofeno-2-carboximidamida (1,0 g, 5,07 mmol) de forma análoga al procedimiento descrito en 19a). Sólido incoloro. Rendimiento: 1,05 g (73% del valor teórico). Intervalo de fusión: 313-315°C.

22b) 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidina

30

El compuesto buscado se obtuvo a partir de 2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-ol (600 mg, 2,1 mmol) de forma análoga al procedimiento de 19b). Sólido naranja. Rendimiento: 604 mg (95% del valor teórico). Intervalo de fusión: 158-161°C.

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 25,1, 26,4, 34,0, 123,8, 127,6, 128,9, 135,0, 139,9, 157,8, 160,0, 166,9.

22c) 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

35

Preparado a partir de cloruro de pirimidina de 22b) (285 mg, 0,94 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (281 mg, 1,69 mmol) de forma análoga al procedimiento de 15c). Sólido incoloro. Rendimiento: 267 mg (66% del valor teórico). Punto de fusión: 130°C.

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 23,2, 25,3, 33,4, 40,5, 52,0, 112,7, 121,7, 127,2, 127,9, 130,1, 131,0, 133,9, 141,1, 151,5, 156,8, 165,5, 165,8, 171,8.

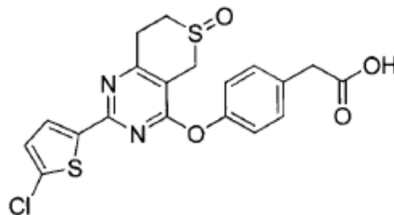
40

22d) Ácido 2-(4-(2-(5-clorotiofen-2-il)-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

Al éster 22c) (259 mg, 0,598 mmol) en metanol (70 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (9,0 ml, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 65 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo se lavó con diclorometano (3 x 15 ml). Después se añadieron agua (30 ml) y ácido clorhídrico 1N (9,0 ml) y la suspensión se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La filtración y el lavado del sólido con agua (2 x 5 ml) dieron como resultado el compuesto buscado en forma de un sólido incoloro. Rendimiento: 115 mg (46 % del valor teórico). Intervalo de fusión: 193-195°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 22,4, 24,2, 33,0, 39,9, 113,3, 121,3, 128,0, 128,3, 130,3, 132,1, 140,7, 150,7, 155,5, 165,1, 166,0, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 23: Ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



23a) 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo

El tioéter de 22c) (350 mg, 0,81 mmol) se oxidó con ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 189 mg, 0,89 mmol) de forma análoga a la descrita en el procedimiento 20a). A diferencia del procedimiento 20a), el producto final se sometió al siguiente paso 23b) sin purificación mediante cromatografía en columna. Sólido beige. Rendimiento: 362 mg (99% del valor teórico). Intervalo de fusión: 210°C.

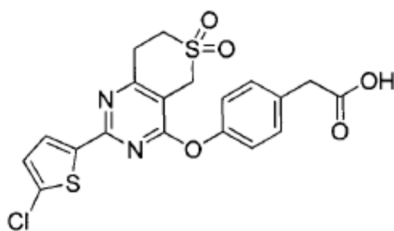
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 23,3, 40,5, 43,0, 43,9, 52,0, 105,2, 121,7, 127,3, 128,6, 130,2, 131,3, 134,6, 140,6, 151,1, 157,8, 163,6, 167,3, 171,7.

23b) Ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6-oxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

Preparado a partir del éster de 23a) (255 mg, 0,568 mmol) de forma análoga al procedimiento de 22d). Sólido incoloro. Rendimiento: 108 mg (44% del valor teórico). Intervalo de fusión: 234-240°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 22,9, 39,9, 41,2, 42,6, 106,9, 121,2, 128,4, 130,9, 132,3, 132,4, 140,4, 150,5, 156,1, 164,5, 167,1, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 24: ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético**



24a) 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acetato de metilo

El tioéter de 22c) (425 mg, 0,98 mmol) se oxidó con ácido m-cloroperoxibenzoico (77%, 625 mg, 2,95 mmol) de forma análoga al procedimiento de 20a). La purificación final del producto se llevó cabo mediante cromatografía en columna [gel de sílice 60; acetato de etilo / ciclohexano 1:2]. Sólido beige. Rendimiento: 345 mg (76% del valor teórico). Intervalo de fusión: 97-101°C.

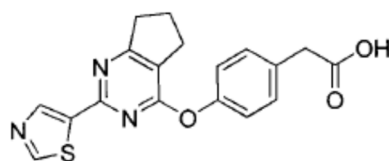
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 31,9, 39,3, 46,3, 46,7, 51,6, 108,6, 121,4, 128,5, 128,8, 130,4, 131,8, 132,9, 140,0, 150,5, 156,8, 162,5, 166,1, 171,5.

24b) Ácido 2-[4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-6,6-dioxo-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-d]pirimidin-4-il]oxi]fenil]acético

Preparado a partir del éster de 24a) (369 mg, 0,794 mmol) de forma análoga a la descrita en el procedimiento de 15d). Sólido incoloro. Rendimiento: 310 mg (87% del valor teórico). Intervalo de fusión: 225°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 32,0, 39,5, 46,3, 46,7, 108,6, 121,3, 128,5, 128,8, 130,3, 132,4, 132,9, 140,0, 150,3, 156,9, 162,5, 166,1, 172,5.

**Ejemplo de síntesis 25: ácido 2-(4-(2-(tiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil]acético**



25a) 2-(4-(2-(thiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

5 A la cloropirimidina de 1c) (320 mg, 1,01 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 5-(tributylestannil)tiazol (430 mg, 1,15 mmol) y cloruro de bis(trifenilofosfina)paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 130°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de sodio, los disolventes se retiraron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 9:1]. Aceite amarillo. Rendimiento: 80 mg (22% del valor teórico).

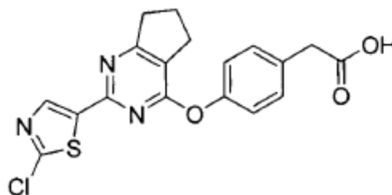
10 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 22,0, 26,9, 34,3, 40,5, 119,1, 121,7, 130,3, 130,7, 143,9, 151,7, 155,6, 165,1, 175,5, 177,4.

25b) Ácido 2-(4-(2-(thiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

15 Al éster obtenido en la reacción anterior 25a) (80 mg, 0,22 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 2N (1 ml, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación, se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó. Sólido blanco. Rendimiento: 64 mg (82% del valor teórico). Intervalo de fusión: 191-193°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 21,5, 26,5, 33,6, 119,2, 121,0, 123,1, 130,5, 131,9, 151,0, 153,7, 155,0, 158,3, 164,8, 172,6, 176,7.

**Ejemplo de síntesis 26: ácido 2-(4-(2-(2-clorotiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



20

26a) 2-cloro-5-tributylestanniltiazol

25 Una solución de diisopropilamida de litio 2N (6,0 ml, 12,0 mmol, en THF / heptano / etilbenceno) se añadió gota a gota a una solución de 2-clorotiazol (1,20 g, 10,04 mmol) en THF (25 ml) a -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a una temperatura de -50°C y después se enfrió de nuevo a -70°C. Después se añadió tributilcloroestannano (3,30 ml, 12,12 mmol) a dicha temperatura y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). La reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio (40 ml) y se extrajo con ciclohexano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N (3 x 20 ml), se secaron mediante sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo (aceite amarillo, 4,60 g) se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ciclohexano; 1:1]. Aceite incoloro. Rendimiento: 3,11 g (76% del valor teórico).

30

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 11,0, 13,6, 27,1, 28,8, 132,3, 147,8, 156,2.

26b) 2-(4-(2-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

35 El compuesto de cloro obtenido en el procedimiento 1c) (5,62 g, 17,6 mmol) se agitó en HBr/ácido acético glacial (5,7M, 62 ml, 352,6 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de añadir agua (150 ml) se produjo una precipitación, que se filtró y se secó en vacío. Sólido incoloro. Rendimiento: 4,25 g (66% del valor teórico).

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 21,4, 25,9, 33,4, 39,9, 51,7, 120,1, 121,2, 130,7, 131,9, 148,1, 150,7, 165,0, 171,5, 179,6.

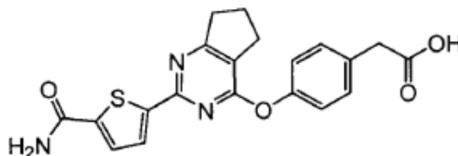
26c) Ácido 2-(4-(2-(2-clorotiazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

40 A la solución del éster obtenido en la reacción anterior 26b) (610 mg, 1,68 mmol) y el estannano obtenido en 26a) (802,9 mg, 1,96 mmol) en DMF (3,6 ml) se le añadió cloruro de bis(trifenilofosfina)paladio (II) (59 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón durante 72 horas a 130°C. Luego se añadieron metanol (10 ml), dioxano (30 ml) y una disolución de hidróxido de sodio 1N (5 ml, 5 mmol) y la agitación continuó durante 1 hora a 100°C. Después de añadir ácido clorhídrico 1N (7 ml, 7 mmol) precipitó un sólido, que se filtró y se

purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60, cloroformo / metanol / ácido acético 98:2:1]. Sólido amarillo. Rendimiento: 78,5 mg (12% del valor teórico). Intervalo de fusión: 175-180°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 22,0, 26,9, 34,2, 40,3, 119,4, 121,7, 130,3, 130,6, 140,4, 141,8, 151,6, 154,1, 157,2, 165,0, 176,0, 177,3.

5 **Ejemplo de síntesis 27: ácido 2-(4-(2-(5-carbamoitiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



27a) 2-(4-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acetato de metilo

10 Una solución de ácido 5-cianotiofen-2-ilborónico (153 mg, 1 mmol) y el bromuro de pirimidina de 26b) (363 mg, 1 mmol) en THF (8 ml) se transfirió a un reactor de presión con una superficie de teflón, al que se añadieron fluoruro de potasio (116 mg, 2 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (26 mg, 0,050 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a 90°C (baño de aceite). Para el procesamiento se añadió salmuera (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron a un pequeño volumen. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60, ciclohexano / acetato de etilo 4:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 271 mg (69% del valor teórico).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDC13, δ ppm): 2,21 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 7,16 (d, J = 8,4, 2H), 7,35 (d, J = 8,4, 2H), 7,50 (d, J = 4,0, 1 H), 7,67 (d, J = 4,0, 1 H).

20 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 21,9, 26,9, 34,2, 40,5, 52,1, 111,6, 114,3, 119,8, 121,6, 127,6, 130,2, 131,1, 137,9, 150,1, 151,4, 158,0, 165,0, 171,8, 177,4.

LC-MS (método 2): R<sub>t</sub> = 4,08 min, m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 392,2.

27b) Ácido 2-(4-(2-(5-carbamoitiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

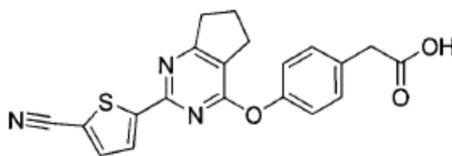
25 El éster obtenido en 26b) (264 mg, 0,67 mmol) en THF (9 ml) se mezcló con una disolución de hidróxido de sodio 1N (3,2 ml) y la mezcla se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente. Después de añadir ácido clorhídrico 2N (1,6 ml) y retirar el THF precipitó un sólido, que se filtró, se lavó con agua y se secó. Sólido blanco. Rendimiento: 255 mg (96% del valor teórico). Intervalo de fusión: 250-253°C.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,11 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,4, 2H), 7,33 (d, J = 8,4, 2H), 7,45 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 4,0, 1H), 7,65 (d, J = 4,0, 1H), 8,00 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

30 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,4, 26,4, 33,6, 39,9, 118,7, 121,0, 128,3, 129,2, 130,3, 131,9, 142,7, 146,0, 150,8, 158,3, 162,5, 164,4, 172,5, 177,3.

LC-MS (método 2): R<sub>t</sub> = 3,66 min, m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 396,2.

**Ejemplo de síntesis 28: Ácido 2-(4-(2-(5-cianotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



35 La amida de 27b) (137 mg, 346 μmol) en DMF (1 ml) y cloruro de tionilo (75 μl, 1,04 mmol) se agitaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua / hielo (20 ml) y se agitó durante otros 10 minutos. Después de una adición de cloruro de sodio sólido y una extracción con THF (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60, diclorometano / metanol; 10:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 73 mg (56% del valor teórico). Intervalo de fusión: 185-189°C.

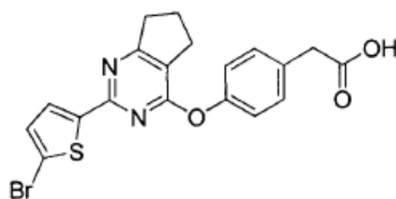
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,14 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,4, 2H), 7,36 (d, J = 8,4, 2H), 7,63 (d, J = 4,0, 1H), 7,91 (d, J = 4,0, 1H).

40 <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,4, 26,4, 33,5, 40,1, 110,3, 114,1, 119,9, 121,0, 128,0, 130,4, 132,3, 139,8, 149,4, 150,6, 157,0, 164,5, 172,7, 177,6.

45 LC-MS (método 2): R<sub>t</sub> = 3,91 min, m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 378,2.

**Ejemplo de síntesis 29: ácido 2-(4-(2-(5-bromotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**





## 29a) 2-aminociclopent-1-enocarboxilato de metilo

5 En primer lugar se mezclaron 2-oxociclopentanoato de metilo (19,84 ml, 160 mmol) en metanol (500 ml) y acetato de amonio anhidro (72,8 g, 945 mmol) y se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación, se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron mediante sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo sólido se recrystalizó en hexano (100 ml). Sólido blanco. Rendimiento: 19,8 g (80% del valor teórico). Intervalo de fusión: 52-53°C.

13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 14,7, 20,5, 29,1, 34,2, 57,5, 91,5, 163,2, 166,8.

## 10 29b) 2-(5-bromotiofen-2-il)-6-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-olato de potasio

En primer lugar, se disolvieron 5-bromotiofen-2-carbonitrilo (752 mg, 4 mmol) y 2-aminociclopent-1-enocarboxilato de metilo (480 mg, 3,08 mmol) en mesitileno (8 ml), luego se añadió terc-butilato de potasio (448 mg, 4 mmol) y la suspensión se agitó durante 4 horas a 150°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua y acetato de etilo. Sólido beige. Rendimiento: 476 mg (52% del valor teórico).

15 13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 20,6, 27,1, 34,0, 117,2, 122,0, 129,3, 131,9, 139,7, 151,8, 161,3, 169,0.

## 29c) 2-(4-((2-(5-bromotiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

20 En primer lugar, se mezclaron el producto de 29b) (149 mg, 05 mmol) en THF (10 ml), PyBOP (520 mg, 1 mmol) y carbonato de cesio (641 mg, 2 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadieron carbonato de cesio (641 mg, 2 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (83 mg, 0,5 mmol) y la suspensión se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 4:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 170 mg (76% del valor teórico).

25 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 2,15-2,22 (2H), 2,93-3,05 (4H), 3,68 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,98- 6,99 (1H), 7,16-7,19 (2H), 7,33-7,35 (2H), 7,49-7,50 (1H).

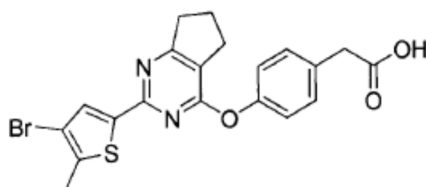
## 29d) Ácido 2-(4-(2-(5-bromotiofen-2-il)-6-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

30 Síntesis de forma análoga al procedimiento 25b) a partir del éster de 29c) (160 mg, 0,36 mmol). Sólido blanco. Rendimiento: 130 mg (84% del valor teórico). Intervalo de fusión: 197-199°C.

13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 21,5, 26,4, 33,6, 115,6, 118,4, 121,1, 128,6, 130,4, 131,7, 132,0, 143,9, 150,8, 157,8, 164,5, 172,6, 177,3.

## Ejemplo de síntesis 30: ácido 2-(4-(2-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

35



## 30a) 2-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-oleato de potasio

40 Preparación del compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 29b) utilizando 4-bromo-5-metiltiofen-2-carbonitrilo (808 mg, 4 mmol) y 2-aminociclopent-1-enocarboxilato de metilo (480 mg, 3,08 mmol). Sólido beige. Rendimiento: 909 mg (84% del valor teórico).

13C-N (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 14,1, 20,8, 26,3, 27,8, 33,8, 108,1, 118,6, 126,9, 134,5, 144,4, 158,3, 166,9, 171,5.

## 30b) 2-(4-((2-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

Preparado de forma análoga al procedimiento 29c) a partir de la sal de pirimidina 30a) (156 mg, 0,45 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (83 mg, 0,5 mmol). Purificación del producto bruto mediante recristalización con acetato de etilo. Rendimiento: 130 mg (63% del valor teórico).

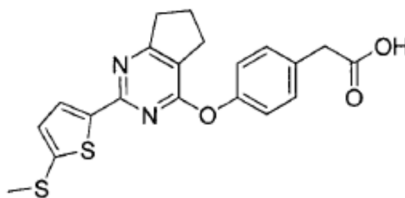
5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,10-2,16 (2H), 2,36 (s, 3H), 2,87-2,98 (4H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,20-7,23 (2H), 7,34-7,39 (3H).

30c) Ácido 2-(4-(2-(4-bromo-5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d] pirimidin-4-iloxi)fenil)acético

10 Al éster de 30b) (130 mg, 0,5 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (1,0 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 48 horas a 23°C. El disolvente se retiró por destilación y el remanente se acidificó con ácido clorhídrico 2N (1,5 ml, 3 mmol). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 2 ml) y se secó. Sólido blanco. Rendimiento: 115 mg (91% del valor teórico). Intervalo de fusión: 227-229°C.

13C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 14,8, 21,5, 26,4, 33,6, 109,4, 118,4, 121,1, 129,7, 130,4, 132,0, 138,5, 139,6, 150,8, 157,7, 164,5, 172,6, 177,3.

15 **Ejemplo de síntesis 31: ácido 2-(4-(2-(5-(metiltio)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H- ciclo-penta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



31a) 2-(5-(metiltio)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol

20 En primer lugar se agitaron 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (1,34 g, 9,43 mmol), clorhidrato de 5-(metiltio)tiofen-2-carboximidamida (984 mg, 4,71 mmol) y carbonato de cesio (1,84 g, 5,65 mmol) en DMF (15 ml) durante 2 horas a 150°C. La adición de agua condujo a la formación de un precipitado, que se retiró por centrifugación (10 minutos a 5.000 rpm). La pella se lavó con agua (2 x 30 ml), se centrifugó, se lavó con etanol (2 x 30 ml) y se centrifugó de nuevo. A partir de los sobrenadantes de los pasos de centrifugación, a lo largo de la noche precipitó una cantidad adicional del compuesto buscado, que se separó por centrifugación proporcionando 446 mg adicionales del producto. Sólido marrón claro. Rendimiento: 896 mg (72% del valor teórico). Intervalo de fusión: 265-270°C.

31b) 4-cloro-2-(5-(metiltio)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

30 Una mezcla del producto de 31a) (450 mg, 1,7 mmol) y oxiclورو de fósforo (3,17 ml, 5,22 g, 34 mmol) se calentó durante 2 horas a 95°C. Después se añadió agua bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron mediante sulfato de sodio y se evaporaron. Sólido marrón. Rendimiento: 454 mg (95% del valor teórico). Intervalo de fusión: 97-99°C.

13C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 20,5, 21,3, 28,9, 34,6, 129,2, 129,7, 130,6, 141,8, 143,9, 156,8, 159,8, 176,3.

35 31c) 2-(4-(2-(5-(metiltio)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

40 A una solución del producto de 31 b) (454 mg, 1,6 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (480 mg, 2,88 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió carbonato de potasio (332 mg, 2,4 mmol). La mezcla se agitó durante 72 horas a 80°C y después se filtró. El remanente se lavó con acetonitrilo (10 ml) y diclorometano (10 ml) y el volumen de los filtrados combinados se redujo. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; acetato de etilo / ciclohexano 1:6]. Sólido incoloro. Rendimiento: 353 mg (54% del valor teórico). Intervalo de fusión: 105-106°C.

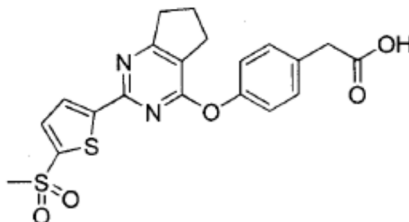
13C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 20,9, 21,9, 26,8, 34,3, 40,5, 52,0, 117,8, 121,5, 128,7, 129,7, 130,0, 130,6, 142,1, 143,7, 151,7, 159,3, 164,8, 171,9, 177,1.

31d) Ácido 2-(4-(2-(5-(metiltio)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4- iloxi)fenil)acético

45 Al éster de 31c) (190 mg, 0,46 mmol) en THF (15 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1N (2,46 ml, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después se añadió ácido clorhídrico 1N (2,3 ml) y la agitación continuó durante otras 1,5 horas a temperatura ambiente. El THF se retiró bajo vacío y el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (2 x 5 ml) y diclorometano (2 x 5 ml). Sólido incoloro. Rendimiento: 150 mg (82 % del valor teórico). Intervalo de fusión: 195-197°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 19,5, 21,4, 26,3, 33,5, 39,9, 117,7, 121,0, 128,6, 128,8, 130,3, 131,8, 142,0, 142,2, 150,8, 158,2, 164,3, 172,5, 177,2.

**Ejemplo de síntesis 32: Ácido 2-(4-(2-(5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**



5

**32a) Ácido 2-(4-(2-(5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**

Al éster de 31c) (358 mg, 0,868 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió una solución de ácido m-cloroperbenzoico (77%, 505 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), se secó mediante sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; acetato de etilo / ciclohexano 1:2 → 1:1, seguido por acetato de etilo]. Sólido incoloro. Rendimiento: 247 mg (64% del valor teórico). Intervalo de fusión: 165-166°C.

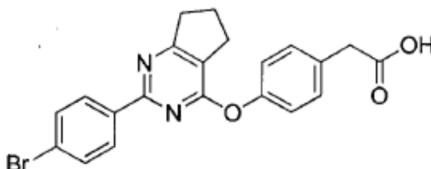
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDC13, δ ppm): 21,9, 26,9, 34,2, 40,5, 45,9, 52,0, 119,8, 121,5, 127,6, 130,2, 131,0, 133,7, 143,1, 151,2, 151,4, 158,2, 165,0, 171,8, 177,4.

**32b) Ácido 2-(4-(2-(5-(metilsulfonil)tiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iloxi)fenil)acético**

Preparación del compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 31d) a partir de la sulfona 31a) (227 mg, 0,51 mmol). Sólido incoloro. Rendimiento: 188 mg (86% del valor teórico). Intervalo de fusión: 213-220°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,4, 26,4, 33,6, 40,1, 45,0, 119,7, 121,0, 128,0, 130,4, 132,0, 133,9, 143,7, 149,1, 150,7, 157,4, 164,5, 172,5, 177,5.

**Ejemplo de síntesis 33: ácido 2-(4-(2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



**33a) 2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol**

A una solución de 4-bromobencimidamida (5,00 g, 25,1 mmol) en dioxano (170 ml) se le añadió gota a gota 2-oxociclopentanoato de metilo (3,12 ml, 25,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a lo largo de la noche a 90°C y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se separó, se lavó con dietil éter y se secó. Sólido beige. Rendimiento: 2,20 g (30% del valor teórico).

LC-MS (método 3): R<sub>t</sub> = 0,60 min, m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 291,0 / 293,0.

**33b) 2-(4-bromofenil)-4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina**

En primer lugar, se agitaron 2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (3,00 g, 11,9 mmol) y oxiclورو de fósforo (44 ml) bajo atmósfera inerte durante 3 horas a 90°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió sobre agua helada, se neutralizó con carbonato de sodio y bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El remanente se trituró en 20 ml de dietil éter, se filtró y se lavó con 10 ml de dietil éter, y después se purificó mediante cromatografía [gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 9 : 1]. Sólido gris claro. Rendimiento: 2,20 g (60% del valor teórico).

LC-MS (método 3): R<sub>t</sub> = 1,00 min, m/z: [M+H]<sup>+</sup> 309,0 / 311,0.

**33c) 2-(4-(2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo**

En primer lugar, se agitaron 2-(4-bromofenil)-4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (200 mg, 0,65 mmol), (4-aminofenil)acetato de metilo (107 mg, 0,65 mmol) y carbonato de potasio (267 mg, 1,94 mmol) en DMF anhidro (4 ml) a lo largo de la noche a temperatura ambiente, seguido por 3 horas a 70°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía [gel de sílice, hexano / acetato de etilo = 9:1]. Sólido blanco. Rendimiento: 180 mg (63% del valor teórico).

LC-MS (método 3):  $R_t = 1,01$  min,  $m/z$ :  $[M+H]^+ = 439,1 / 441,1$ .

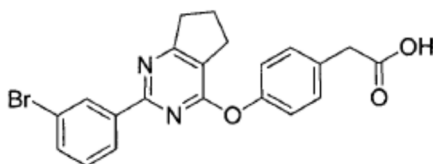
5 33d) Ácido 2-(4-((2-(4-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

El producto de 33c) (180 mg, 0,41 mmol) e hidróxido de litio (19 mg, 0,82 mmol) se agitaron en una mezcla de THF / agua (5:1, 3 ml) durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), se ajustó a un pH 1-2 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con diclorometano / THF (4:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. Para la purificación final, el producto se trituró en dietil éter. Sólido blanco. Rendimiento: 150 mg (86% del valor teórico).

10

LC-MS (método 3):  $R_t = 0,88$  min,  $m/z$ :  $[M+H]^+ = 425,0 / 427,0$ .

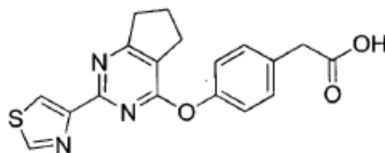
**Ejemplo de síntesis 34: ácido 2-(4-((2-(3-bromofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



15 Preparación del compuesto buscado de forma análoga a los procedimientos para el ejemplo 33. Sólido blanco.

LC-MS (método 3):  $R_t = 0,88$  min,  $m/z$ :  $[M+H]^+ = 425,0 / 427,0$ .

**Ejemplo de síntesis 35: Ácido 2-(4-((2-(tiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



20 35a) 2-(4-((2-(tiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

Preparación del compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 25a) a partir de 4-(tributylestannil)tiazol (320 mg, 1,01 mmol) y 2-(4-((2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (430 mg, 1,15 mmol). Sólido amarillo. Rendimiento: 130 mg (35% del valor teórico).

13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 21,5, 26,4, 33,7, 51,7, 118,8, 121,1, 122,6, 130,4, 131,0, 151,3, 154,4, 154,7, 158,8, 164,6, 171,5, 177,4.

25

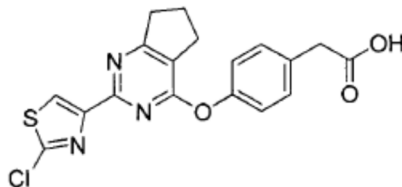
35b) Ácido 2-(4-((2-(tiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)-acético

El compuesto buscado se preparó de forma análoga al procedimiento 25b) a partir del éster de 35a) (130 mg, 0,35 mmol). Sólido blanco. Rendimiento: 106 mg (85% del valor teórico). Intervalo de fusión: 127-129°C.

13C-RMN (101 MHz, DMSO-d6,  $\delta$  ppm): 21,5, 26,5, 33,6, 119,2, 121,0, 123,1, 130,5, 131,9, 151,0, 153,7, 155,0, 158,3, 164,8, 172,6, 176,7.

30

**Ejemplo de síntesis 36: Ácido 2-(4-((2-(2-clorotiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



36a) 2-(4-((2-(1-etoxivinil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

35 En primer lugar se agitaron 2-(4-((2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (699 mg, 2,19 mmol), tributil(1-etoxivinil)estannano (950 mg, 2,63 mmol), fluoruro de cesio (732 mg, 4,82 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) en dioxano anhidro (10 ml) se agitaron durante 2 horas a 120°C. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se filtró mediante gel de sílice. Los disolventes se retiraron y

el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 3:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 636 mg (82% del valor teórico).

5 1H-RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 1,42 (t, J = 7,0, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,96 (q, J = 7,0, 2H), 4,42 (d, J = 1,8, 1 H), 5,32 (d, J = 1,8, 1H), 7,17 (d, J = 8,5, 2H), 7,29 (d, J = 8,5, 2H).

13C-RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 14,2, 22,1, 26,8, 34,5, 40,5, 52,0, 63,9, 89,5, 119,4, 121,5, 130,0, 130,5, 151,7, 157,1, 160,4, 164,6, 171,8, 177,1.

LC-MS (método 2): m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 355,20, R<sub>t</sub> = 3,80 minutos.

36b) 2-(4-((2-(2-bromoacetil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)-acetato de metilo

10 A una solución del éter vinílico obtenido en 36a) (625 mg, 1,76 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (314 mg, 1,76 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadieron diclorometano (30 ml) y salmuera (30 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 2:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 580 mg (81 % del valor teórico).

15 1H-RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8,4, 2H), 7,34 (d, J = 8,4, 2H).

LC-MS (Método 2): m/z: [M]<sup>+</sup> = 405,10, R<sub>t</sub> = 3,67 minutos.

36c) 2-(4-((2-(2-aminotiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

20 El éster de 36b) (600 mg, 1,48 mmol) y tiourea (113 mg, 1,48 mmol) en metanol (5 ml) se agitaron durante 1 hora a 65°C. Después, el metanol se destiló y el remanente se disolvió en diclorometano (20 ml) y una disolución saturada de carbonato de sodio (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 1:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 369 mg (65% del valor teórico).

25 1H-RMN (400 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 2,16 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 5,32 (s (ancho), 2H), 7,17 (d, J = 8,5, 2H), 7,19 (s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,5, 2H).

13C-RMN (101 MHz, CDC13,  $\delta$  ppm): 21,9, 26,9, 34,5, 40,5, 52,0, 122,2, 118,7, 121,6, 130,1, 130,6, 149,7, 151,9, 159,9, 164,9, 167,5, 171,8, 177,4.

30 LC-MS (método 2): m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 383,20, R<sub>t</sub> = 3,36 min.

36d) Ácido 2-(4-((2-(2-clorotiazol-4-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

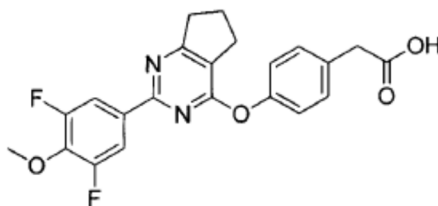
35 Al producto de 35c) (350 mg, 0,91 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a 0°C se le añadió cloruro de cobre (I) (127 mg, 1,28 mmol). Después se añadió gota a gota nitrito de sodio (88 mg, 1,28 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se disolvió en DMSO (3 ml) y agua (1 ml), se añadió sulfuro de sodio (600 mg, 7,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se produjo un precipitado negro, que se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron mediante sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; diclorometano / metanol 95:5]. Sólido incoloro. Rendimiento: 110 mg (31% del valor teórico). Intervalo de fusión: 218-220°C.

40 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2,14 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,20 (d, J = 8,5, 2H), 7,33 (d, J = 8,5, 2H), 8,08 (s, 1H).

45 13C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 21,4, 26,4, 33,6, 40,1, 119,3, 120,9, 125,4, 130,4, 131,9, 150,7, 150,9, 151,5, 157,5, 164,6, 172,6, 177,4.

LC-MS (método 2): m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 388,20, R<sub>t</sub> = 3,72 minutos.

**Ejemplo de síntesis 37: ácido 2-(4-((2-(3,5-difluor-4-metoxifenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



50 El compuesto buscado se preparó de forma análoga al procedimiento 1d) a partir de 2-(4-((2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (319 mg, 1 mmol) y ácido (3,5-difluor-4-metoxifenil)borónico (188 mg, 1 mmol). Sólido incoloro. Rendimiento: 68 mg (17% del valor teórico).

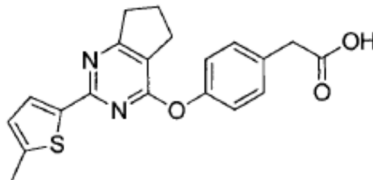
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,14 (2H), 2,95 (t, J = 7,5, 2H), 3,00 (t, J = 7,8, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 7,22 (d, J = 8,5, 1 H), 7,36 (d, J = 8,5, 2H), 7,67 (m, 2H), 12,35 (s, 1 H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 21,5, 26,3, 33,7, 39,9, 61,6, 111,2 (dd, 4JC,F = 7,2, 2JC,F = 17,5), 118,9, 121,2, 130,4, 132,0 (t, 3JC,F = 8,9), 132,1, 137,5 (t, 2JC,F = 14,4), 150,7, 134,5 (dd, 3JC,F = 6,3, 1JC,F = 246,0), 159,5 (t, 4JC,F = 3,5), 164,7, 172,5, 177,4.

5

LC/MS (método 2): m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 413,20, R<sub>t</sub> = 4,13 minutos.

**Ejemplo de síntesis 38: ácido 2-(4-((2-(5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



10 38a) 2-(4-((2-(5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil) acetato de metilo

En primer lugar se añadieron fosfato de potasio (745 mg, 6,51 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos, 80 mg, 0,19 mmol) y acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol) bajo atmósfera de argón a 2-(4-((2-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (365 mg, 1,00 mmol) y ácido (5-metiltiofen-2-il)borónico (200 mg, 1,23 mmol) en n-butanol (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 110°C (baño de aceite). La mezcla se diluyó con cloroformo (30 ml) y se filtró con tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice 60; ciclohexano / acetato de etilo 9:1]. Sólido incoloro. Rendimiento: 141 mg (37% del valor teórico).

15

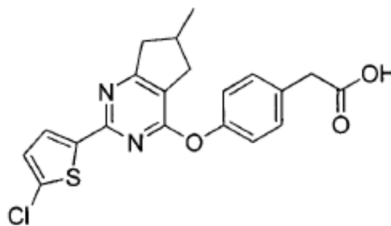
<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 14,2, 21,5, 26,3, 33,6, 39,4, 51,7, 117,3, 121,2, 126,7, 128,4, 130,3, 131,1, 140,0, 143,9, 151,1, 158,9, 164,3, 171,6, 177,1.

20 38b) Ácido 2-(4-((2-(5-metiltiofen-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

El compuesto buscado se preparó a partir del éster 38a) (125 mg, 0,33 mmol) de forma análoga al procedimiento 4c). Sólido blanco. Rendimiento: 93 mg (79% del valor teórico). Intervalo de fusión: 197-199°C.

<sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 15,2, 21,5, 26,3, 33,6, 39,94, 117,3, 121,02, 126,7, 128,4, 130,3, 131,8, 140,0, 143,9, 150,9, 158,9, 164,3, 172,6, 177,1.

25 **Ejemplo de síntesis 39: ácido 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético**



39a) 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina

En primer lugar se agitó 2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (326 mg, 1,22 mmol, preparado a través de reacción de condensación catalizada por base de 4-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo con clorhidrato de 5-clorotiofeno-2-carboximidamida) y oxicluro de fósforo (1,14 ml, 12,2 mmol) durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua y después se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. Rendimiento: 284 mg (81 % del valor teórico).

35 Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 285

39b) 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo

El compuesto buscado se sintetizó de forma análoga al procedimiento 7a) a partir de 4-cloro-2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina (284 mg, 1,00 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (248 mg, 1,49 mmol). Rendimiento: 251 mg (61 % del valor teórico).

40 Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 415.

39c) Ácido 2-(4-((2-(5-clorotiofen-2-il)-6-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)oxi)fenil)acético

Preparación del compuesto buscado de forma análoga al procedimiento 7b) utilizando el producto de 39b) (245 mg, 0,59 mmol). Sólido blanco. Rendimiento: 106 mg (45% del valor teórico).

## ES 2 637 716 T3

Espectroscopía de masas: m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 401,0.

A no ser que se especifique de otro modo, se utilizaron los siguientes métodos de HPLC analítica:

### Método 1:

- 5 Columna: Agilent Zorbax Extend, 1,8 µm, 4,6 x 30 mm  
 Detección: 254 nm (o 215 nm)  
 Disolvente A: Agua / 0,1% ácido fórmico  
 Disolvente B: Acetonitrilo / 0,1% ácido fórmico  
 Gradiente:

Tiempo en minutos	% A	% B	Caudal en ml/min
0,0	95,0	5,0	2,5
3,0	5,0	95,0	2,5
3,01	5,0	95,0	4,5
3,6	5,0	95,0	4,5
3,7	95,0	5,0	2,5
4,0	95,0	5,0	2,5

### 10 Método 2:

- Columna: Ascentis Express C18, 2,7 µm, 3 cm x 2,1 mm  
 Detección: MM-ES + APCI + DAD (254 nm)  
 Disolvente A: Agua / 0,1% ácido fórmico  
 Disolvente B: Metanol / 0,1% ácido fórmico  
 15 Gradiente:

Tiempo en minutos	% A	% B	Caudal en ml/min
1,0	95	5	0,8
4,0	0	100	0,8
5,0	0	100	0,8
6,0	95	5	0,8
6,5	95	5	0,8

### Método 3:

- Columna: Agilent Zorbax SB-C18, Rapid Resolution HD, 1,8 µm a 80 °C  
 Detección: espectrómetro de masas de tiempo de vuelo Agilent 6224 a 190-400 nm  
 20 Fuente de iones: ESI Dual  
 Disolvente A: Agua / 0,1% ácido fórmico  
 Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN / 0,1% ácido fórmico  
 Gradiente:

Tiempo en minutos	% A	% B	Caudal en ml/min
0,0	98	2	2,3
1,0	0	100	2,3
1,09	0	100	2,3
1,11	98	2	2,3
1,3	98	2	2,3

### 25 **Ensayo AMPc HTRF® para determinar la actividad de hPDE4B1**

- El efecto inhibitorio de los compuestos en la actividad enzimática de la PDE4B1 humana se midió mediante la cuantificación de 5'-adenosin monofosfato (5'-AMP) que se forma a partir de 3',5'-adenosin monofosfato (AMPc). En el ensayo se utilizaron la enzima recombinante humana, expresada en células Sf9, y el método de detección por HTRF (*homogeneous time-resolved fluorescence* - fluorescencia de resolución temporal homogénea).

- 30 El compuesto de ensayo o agua (control) se mezclaron con la enzima PDE4B1 recombinante humana (4,8 U) en un tampón consistente en tris-HCl 44,4 mM, MgCl<sub>2</sub> 5,28 mM, DTT 2,64 mM y 0,044% Tween 20 (pH 7,8). Después de añadir el sustrato enzimático AMPc (concentración final 40 nM), la mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añadieron un aceptor de fluorescencia (Dye2 marcado con AMPc), un donador de fluorescencia (anticuerpo anti-AMPc marcado con un criptato de europio) y el inhibidor de fosfodiesterasa no específico IBMX (3-isobutil-1-metilxantina; concentración final 1 mM). Después de 60 minutos se midió la transferencia de fluorescencia, que está en correlación con la cantidad de AMPc restante, con un lector de microplacas (Rubystar, BMG) a λ<sub>ex</sub> = 337 nm, λ<sub>em</sub> = 620 nm y λ<sub>em</sub> = 665 nm. La actividad

enzimática se calculó a partir del cociente formado a partir de la señal medida a 665 nm y la medida a 620 nm. El resultado se expresó como porcentaje de inhibición de la actividad enzimática del control (sin inhibidor de PDE4) (literatura: N. Saldou et al., Comparison of recombinant human PDE4 isoforms: interaction with substrate and inhibitors, Cell. Signal. Vol. 10, N° 6, 427-440, 1998). La enzima se omitió para la medición del control basal.

5

Tabla 2: (Porcentaje de inhibición de PDE4B con una concentración de sustrato de ensayo de 1  $\mu$ M):

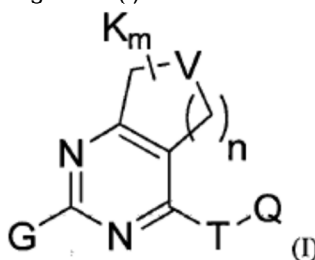
Compuesto n°	Inhibición con una concentración de ensayo 1 $\mu$ M
1	74
2	75
3	30
4	62
5	71
6	55
7	77
8	84
9	75
10	49
11	44
12	23
13	72
14	68
15	86
16	89
17	95
18	112
19	98
20	103
21	91
22	50
23	18
24	33
45	55
46	76
47	79
48	78
49	59
50	47
51	84
52	53
53	51
54	42
58	65
59	62

Los valores IC50 de PDE4B por debajo de 0,1  $\mu$ M se midieron de acuerdo con el ensayo arriba mencionado para los compuestos n°: 7, 15, 16, 17 18, 19, 20 y 21.



## Reivindicaciones

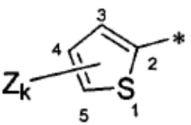
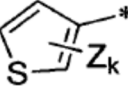
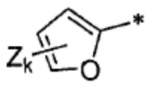
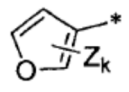
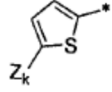
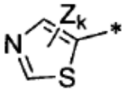
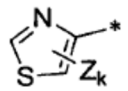
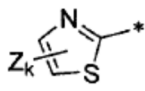
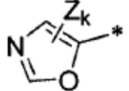
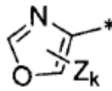
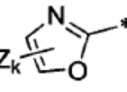
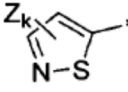
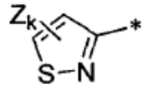
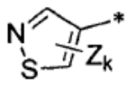
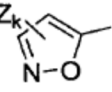
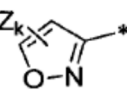
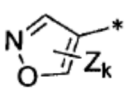
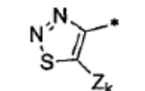
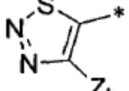
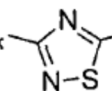
1. Compuestos de pirimidina de fórmula general (I)



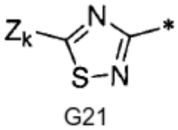
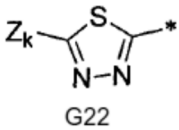
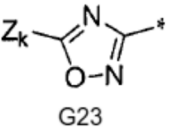
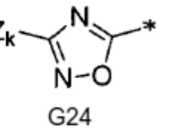
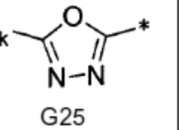
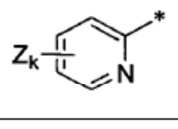
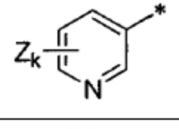
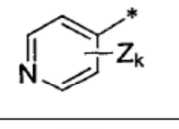
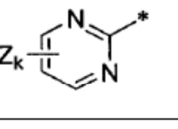
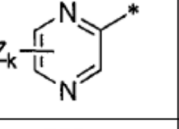
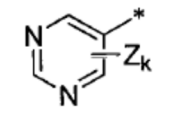
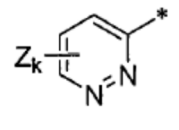
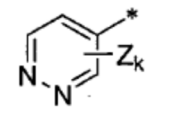
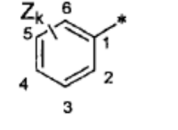
donde

- 5 G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z;
- Z es, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo o ciano y los alquilo mencionados son lineales o ramificados y pueden estar sustituidos;
- 10 V es CH<sub>2</sub> o un grupo S(O)<sub>x</sub>, siendo x igual a 0, 1 o 2, mientras que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos por el mismo sustituyente K o por sustituyentes K diferentes;
- T es oxígeno CH<sub>2</sub>, CHR<sup>1</sup> o CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;
- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) e hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), donde las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros saturado, consistente en grupos hidrocarburo, opcionalmente sustituidos con grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados o hidroxilo, que opcionalmente pueden tener uno o más heteroátomos (por ejemplo O, S, N) (heterociclo);
- 20 Q es un fenilo, pirimidilo, pirazinilo o piridilo sustituidos con un sustituyente X<sup>1</sup> y opcionalmente sustituidos con al menos un sustituyente X;
- X<sup>1</sup> es un grupo L-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;
- X es, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;
- 25 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado;
- 30 L es un enlace, alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NH-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -NR<sup>3</sup>-alquilenilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), pudiendo cada uno de los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, o pudiendo los alquilenos o alquenilenos mencionados estar sustituidos con uno o más grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o pudiendo una unidad CH<sub>2</sub> de los alquilenos o alquenilenos mencionados reemplazarse por un átomo de oxígeno;
- 35 n es 1 o 2;
- K es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo o ciano; y
- m es 0, 1, 2, 3 o 4,
- con la condición de que el compuesto no sea 2-(4-((2-(3-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-il)metil)fenil)acetato de metilo;
- 40 así como sales, diastereoisómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente tolerables de los mismos.
2. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1, caracterizados porque V es CH<sub>2</sub>, mientras que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse por el mismo sustituyente K o por sustituyentes K diferentes.
- 45 3. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1, caracterizados porque V es S.
4. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1, caracterizados porque V es SO.

5. Compuestos de pirimidina según la reivindicación 1, caracterizados porque V es SO<sub>2</sub>.
6. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque Z es, independientemente entre sí, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, SCH<sub>3</sub>, Cl, F, OH o CN;
- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) e hidroxihaloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
- X<sup>1</sup> es un grupo L-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado;
- 10 L es un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor);
- K es alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), flúor, cloro, bromo, hidroxilo o ciano.
7. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z, un tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un tienilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z.
- 15 8. Compuestos de pirimidina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados por que G es un fenilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z o un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z, seleccionado entre los siguientes grupos G1 a G34

 G1	 G2	 G3	 G4	 G5
 G6	 G7	 G8	 G9	 G10
 G11	 G12	 G13	 G14	 G15
 G16	 G17	 G18	 G19	 G20

20

 G21	 G22	 G23	 G24	 G25
 G26	 G27	 G28	 G29	 G30
 G31	 G32	 G33	 G34	

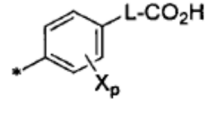
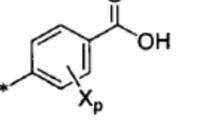
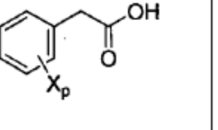
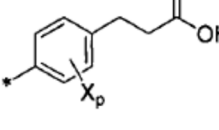
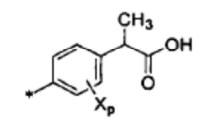
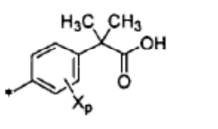
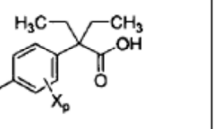
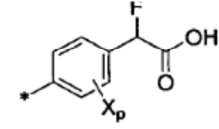
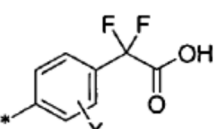
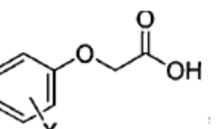
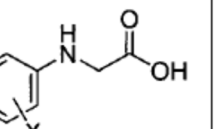
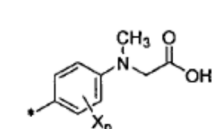
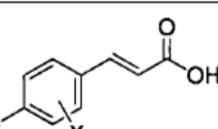
donde el sitio marcado con un asterisco (\*) indica el sitio de unión en la posición 2 del anillo de pirimidina;

k es 0, 1, 2, 3, o 4;

y

Q se selecciona entre los siguientes grupos Q1 a Q13

5

 Q1	 Q2	 Q3	 Q4
 Q5	 Q6	 Q7	 Q8
 Q9	 Q10	 Q11	 Q12
 Q13			

donde el sitio marcado con un asterisco (\*) indica el sitio de unión en el grupo T y p es 0, 1, 2, 3 o 4; X es, independientemente entre sí, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalcoxi(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, ciano, carboxilo, -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-morfolinilo, -NH-C(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-N(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y las cadenas alquilo mencionadas son lineales o ramificadas y pueden estar sustituidas;

10

- L es un enlace o metileno, pudiendo el metileno estar sustituido con uno o más átomos de halógeno (en particular flúor).
9. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones a 1 a 8, caracterizados por que n es 1.
10. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones a 1 a 8, caracterizados por que n es 2.
- 5 11. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones a 1 a 10, caracterizados por que T es oxígeno.
12. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones a 1 a 10, caracterizados por que T es CH<sub>2</sub>.
13. Compuestos de pirimidina según una de las reivindicaciones a 8 a 12, caracterizados por que
- 10 G es un grupo químico G1, G2, G5, G6, G7, G8, G12, G13 o G34 tal como se define en la reivindicación 7, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente Z; y  
Q es un grupo químico Q2 o Q3 tal como se definen en la reivindicación 7.
14. Medicamento que contiene al menos un compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13.
- 15 15. Compuesto tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 13 en la forma mostrada, en forma de sus ácidos o bases o en forma de sales fisiológicamente tolerables, o en forma de sus solvatos, en particular hidratos, opcionalmente en forma de sus racematos, sus estereoisómeros puros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, o en forma de mezcla de estereoisómeros, en particular enantiómeros o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, para su uso como medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades que pueden ser tratadas por la inhibición de la enzima PDE4.
- 20