



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 424**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 407/12** (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)  
**C07D 239/48** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04727274 .5**

96 Fecha de presentación : **14.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1633726**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54

Título: **Derivados de pirimidina útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CRTH2.**

30

Prioridad: **25.04.2003 EP 03009384**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.05.2011**

73

Titular/es: **ACTIMIS PHARMACEUTICALS, Inc.**  
**10835 Road to the Cure, Suite 200**  
**San Diego, California 92121, US**

72

Inventor/es: **Ly, Tai-Wei;**  
**Koriyama, Yuji;**  
**Yoshino, Takashi;**  
**Sato, Hiroki;**  
**Tanaka, Kazuho;**  
**Sugimoto, Hiromi;**  
**Manabe, Yoshihisa;**  
**Bacon, Kevin;**  
**Urbahns, Klaus;**  
**Seki, Masanori y**  
**Shintani, Takuya**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 424 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****DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION****CAMPO TÉCNICO**

5 La presente invención se refiere a un derivado de pirimidina que es útil como un principio activo de preparaciones farmacéuticas. El derivado de pirimidina de la presente invención tiene actividad antagonista de CRTH2 (receptor quimioatrayente acoplado a la proteína G, expresado en células Th2) y puede utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CRTH2, en particular para el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, y conjuntivitis alérgica; enfermedades relacionadas con eosinófilos, tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis; enfermedades relacionadas con basófilos, tales como leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica en seres humanos y otros mamíferos; y enfermedades inflamatorias caracterizadas por linfocitos T e infiltrados profusos de leucocitos tales como psoriasis, eczema, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y artritis.

**ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA**

15 CRTH2 es un receptor quimioatrayente acoplado a la proteína G, expresado en células Th2 (Nagata et al. J. Immunol., 162, 1278-1286, 1999), eosinófilos y basófilos (Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001).

20 La polarización de Th2 se ha observado en enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica (Romagnani S. Immunology Today, 18, 263-266, 1997; Hammad H. et al., Blood, 98, 1135-1141, 2001). Las células Th2 regulan enfermedades alérgicas a través de la producción de citoquinas Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13 (Oriss et al., 3. Immunol., 162, 1999-2007, 1999; Viola et al., Blood, 91, 2223-2230, 1998; Webb et al., J. Immunol., 165, 108-113, 2000; Dumont F.J., Exp. Opin. Ther. Pat., 12, 341-367, 2002). Estas citoquinas Th2 inducen directa o indirectamente la migración, activación, cebado y supervivencia prolongada de las células efectoras, tales como eosinófilos y basófilos, en enfermedades alérgicas (Sanz et al., J. Immunol., 160, 5637-5645, 1998; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 594-601, 2001; Teran L.M., Clin. Exp. Allergy, 29, 287-290, 1999).

25 PGD<sub>2</sub>, un ligando para CRTH2, se produce a partir de células mastoides y otras células efectoras de importancia en enfermedades alérgicas (Nagata et al., FEBS Lett. 459, 195-199, 1999; Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001). PGD<sub>2</sub> induce la migración y activación de células Th2, eosinófilos, y basófilos, en células humanas vía CRTH2 (Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001; Gervais et al., J.

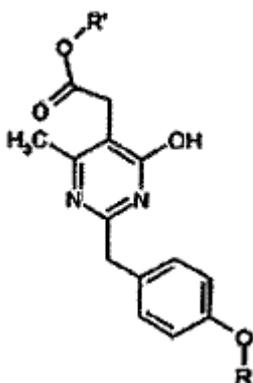
30 Allergy Clin. Immunol., 108, 982-988, 2001; Sugimoto et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, (1), 347-52, 2003).

Por lo tanto, antagonistas que inhiban la unión de CRTR2 y PGD<sub>2</sub> deberían ser útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

35 Además, numerosas líneas de evidencia experimental han demostrado la contribución de eosinófilos en sinusitis (Hamilos et al., Aril. J. Respir. Cell and Mol. Biol., 15, 443-450, 1996; Fan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 551-558, 2000), y síndrome de Churg-Strauss (Coffin et al., J. Allergy Clin. Immunol., 101, 116-123, 1998; Kurosawa et al., Allergy, 55, 785-787, 2000). En los tejidos de estos pacientes, puede observarse que las células mastoides están co-localizadas con eosinófilos (Khan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 1096-1101, 2000). Se sugiere que la producción de PGD<sub>2</sub> a partir de células mastoides induce el reclutamiento de eosinófilos. Por lo tanto, los antagonistas de CRTH2 también son útiles para el tratamiento de otras enfermedades relacionadas con los eosinófilos tales como síndrome de Churg-Strauss y sinusitis. Los antagonistas de CRTH2 también pueden ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades relacionadas con basófilos tales como leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica, dada la elevada expresión de CRTH2 sobre los basófilos.

40 EP 1.170.594 describe un procedimiento para identificar un compuesto que modula la unión de PGD<sub>2</sub> al receptor CRTH2.

45 Ordukhanyan, A. A et al. describe la síntesis del derivado de pirimidina representado por la fórmula general:



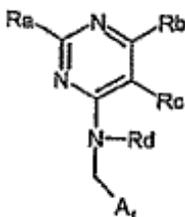
en la que

R = alquilo

R' = H o alquilo

- 5 como un intermedio para la preparación de un agente antineoplásico (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1979), 13(9), 36-40).

GB2262096 describe el derivado de pirimidina representado por la fórmula general:



- 10 en la que

A<sub>1</sub>, Ra, Rb, Rc, y Rd se definen en la solicitud,

como antagonistas de la angiotensina II.

Sin embargo, ninguna de las referencias ni otras referencias describen derivados de pirimidina que tengan actividad antagonista de CRTH2.

- 15 Se ha deseado el desarrollo de un compuesto, que tenga actividad antagonista de CRTH2 efectiva y que pueda utilizarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CRTH2.

#### SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la invención provee un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

ácido [2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;

- 20 ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-([(4-fluorobencil)oxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il}acético;

ácido [2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)bencil]-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;

ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-([(4-nitrobencil)oxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il}acético;

ácido [2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-pirimidin-5-il]acético;

ácido [2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)-6-etil-pirimidin-5-il]acético;

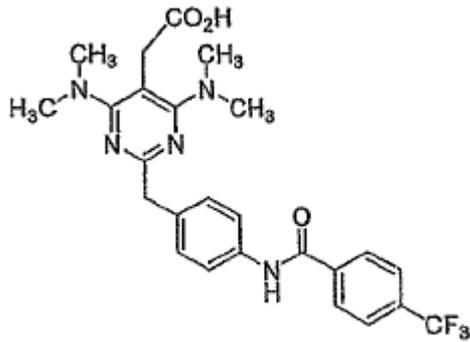
- 25 ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[(benciloxi)carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;

ácido (4-(dimetilamino)-2-[4-([(4-(trifluorometil)bencil]oxi)carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il)acético;

ácido [2-(4-[(furan-2-ilcarbonil]amino)bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il]acético;

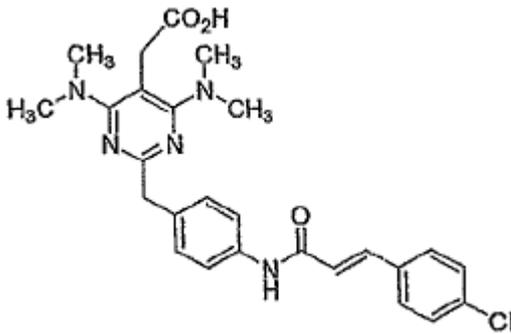
- ácido {2-(4-hexanamidobencil)-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acético;
- ácido {2-(2-[3-{2-(bifenil-4-il)acetamido}bencil)]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]-pirimidin-5-il}acético;
- 5 ácido 2-{2-(3-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamido]bencil)-4-cloro-6-([2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino)pirimidin-5-il}-acético;
- ácido 2-{4-cloro-2-[3-(4-sulfamoilbenzamido)bencil]-6-(dimetilamino)-pirimidin-5-il}acético;
- ácido 2-{4-cloro-2-[3-(2,3-diclorobenzamido)bencil]-6-(dimetilamino)-pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-[3-(3,4-dimetoxibenzamido)bencil]-pirimidin-5-il}acético;
- ácido 2-{2-[3-(2-ciclopropilacetamido)bencil]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il}acético;
- 10 ácido 2-[2-(3-butilamidobencil)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[3-({[bencil(metil)amino]carbonil}amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il}acético;
- ácido 2-{4-cloro-[2-(4-[(2E)-3-fenil-propenil]amino)bencil]-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-cloro-2-[4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil]-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- 15 ácido 2-[4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)-2-(4-[(quinolin-2il)carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido 2-{2-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il}acético;
- ácido [2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil]-4-(dimetilamino)-6-(morfolin-4-il)}pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[4-(4-fluorobenzamido)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il}acético;
- ácido [2-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil]-4-(dimetilamino)-6-(morfolin-4-il)}pirimidin-5-il]acético;
- 20 N-(4-[[4-cloro-5-(cianometil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil]fenil)-2naftamida;
- ácido (4-cloro-2-[4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido [4-cloro-6-pirrolidin-1-il-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-cloro-2-(4-[[2E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino]bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il}acético;
- ácido {4-cloro-6-[(2-hidroxi)etil](metil)amino}-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- 25 ácido [4-cloro-2-(4-[(2S)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilcarbonil]amino]bencil)-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-((2E)-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2enoil)amino]bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-((2E)-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2enoil)amino]bencil]pirimidin-5-il}acético;
- 30 ácido (4-(dimetilamino)-2-[1-[4-(2-naftoilamino)fenil]etil]pirimidin-5-il)acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino]bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido (4-(dimetilamino)-2-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil]pirimidin-5-il)acético;
- ácido [2-(1-[4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]fenil]etil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[1-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]fenil]etil]pirimidin-5-il}acético;
- 35 ácido {4-(dimetilamino)-2-[1-(4-[[2E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]fenil]etil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(1-[4-[(quinolin-2-ilcarbonil)amino]fenil]etil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [2-(1-(4-[(4-clorobenzoil)amino]fenil]etil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(1-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]fenil]etil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido (4-pirrolidin-1-il-2-[4-[(quinolin-2-ilcarbonil)amino]bencil]pirimidin-5-il)acético;
- 40 ácido (2-[4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil]-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido (2-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil]-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;

- ácido [4-pirrolidin-1-il-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {2-[4-(2-naftoilamino)bencil]-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il}acético;
- (2-{4-[(3-metilbutanoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acetato de sodio;
- ácido (2-{4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- 5 ácido [2-(4-[[bencil(metil)amino]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[bencil(metil)amino]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- 10 ácido [2-(4-[[2(E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino]bencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[2(E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]bencil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-il-2-(4-[[4(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- 15 [2-{4-[(bifenil-3-ilcarbonil)amino]bencil}-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético ácido;
- ácido [2-{4-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]bencil}-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-{4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil}-4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-(4-[[4(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- 20 ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[(3-fenoxibenzoil)amino]bencil}-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[(4-fenoxibenzoil)amino]bencil}-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]amino]bencil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- 25 ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-(2-metoxifenil)prop-2-enoil]amino]bencil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil}-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-6-metil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [2-{4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil}-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-metil-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- 30 ácido {4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-2-(4-[[4(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-6-etil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-etil-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-6-isopropil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;
- 35 ácido [4-(dimetilamino)-6-isopropil-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético;
- N-(4-[[5-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil]fenil)-2-naftmida; y,
- ácido {2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-4-dimetilamino-pirimidin-5-il}-acético;
- opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.
- 40 En una realización del primer aspecto de la invención, el compuesto es



opcionalmente en una forma tautomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

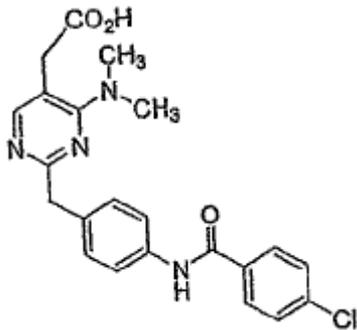
En otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto es



5

opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

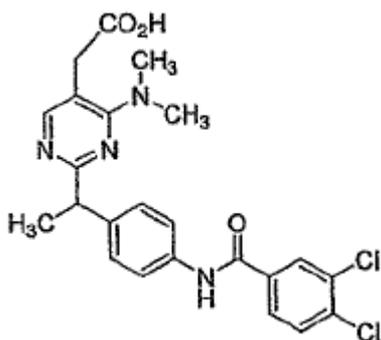
En aún otra realización del primer aspecto de la invención, el compuesto es



10

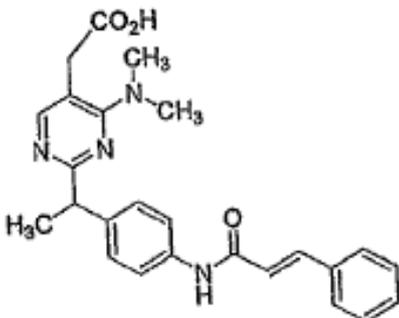
opcionalmente en una forma tautomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

En otra realización, el compuesto es



opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

En una realización adicional, el compuesto es



5 opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

En una realización de la invención, el compuesto es una sal con un ácido inorgánico u orgánico, opcionalmente en la forma de un solvato o hidrato.

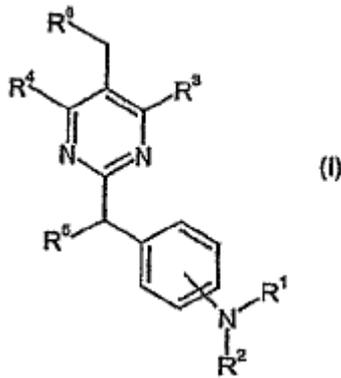
10 En otra realización de la invención, el compuesto es una sal con una base inorgánica u orgánica, opcionalmente en la forma de un solvato o hidrato.

Una realización adicional de la invención provee un compuesto de acuerdo con la invención para uso como un medicamento.

15 Una realización de la invención provee un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en EPOC, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

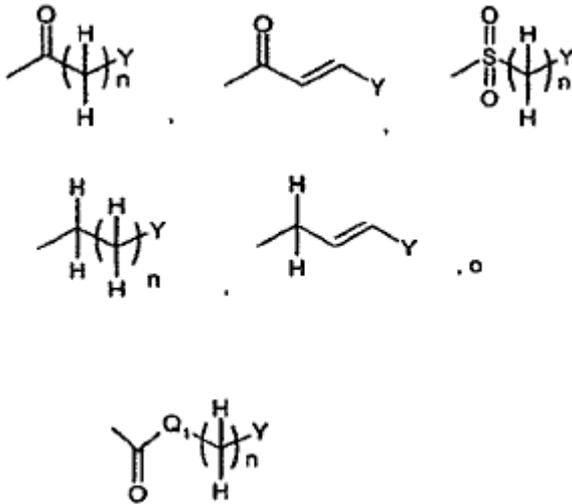
Otra realización de la invención provee un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica.

20 Los compuestos de la invención son derivados de pirimidina de la fórmula (I), opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato:



en los que

R<sup>1</sup> representa hidrógeno,



5 en el que

n representa un número entero de 0 a 6;

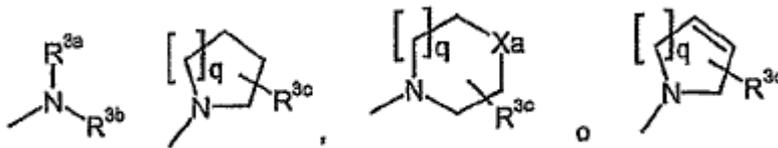
-Q<sub>1</sub>- representa -NH-, -N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, u -O-;

10 Y representa hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> fusionado con benceno, arilo o heteroarilo, en el que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, guanidino, pirrolilo, sulfamoilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, feniloxi, fenilo, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcanilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilamino C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, di-(alquil C<sub>1-6</sub> alquil)carbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno y alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno,

o arilo fusionado con 1,3-dioxolano;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno,



20 en los que

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> dicho alquilo C<sub>1-6</sub>

opcionalmente sustituido por carboxi, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, carbamoilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub> sustituido por arilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo C<sub>3-8</sub>, heterociclocarbonilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino (C<sub>1-6</sub>), di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>) o alcoxi C<sub>1-6</sub>,

q representa un número entero de 1 a 3;

5 R<sup>3c</sup> representa hidrógeno, hidroxí, carboxi, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por hidroxí, carboxi o (alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por fenilo)carbamoilo;

Xa representa -O-, -S- o -N(R<sup>3d</sup>)-

en el que

R<sup>3d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>;

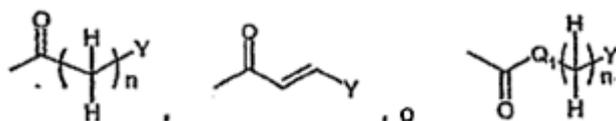
10 R<sup>4</sup> representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por alcoxi C<sub>1-6</sub>, o mono, di, o trihalógeno;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>6</sup> representa carboxi, carboxamida, nitrilo o tetrazolilo.

Los compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos en los que:

15 R<sup>1</sup> representa



en la que

n representa un número entero de 0 a 2;

-Q<sub>1</sub>- representa -NH-, N(alquil C<sub>1-6</sub>)- u -O-;

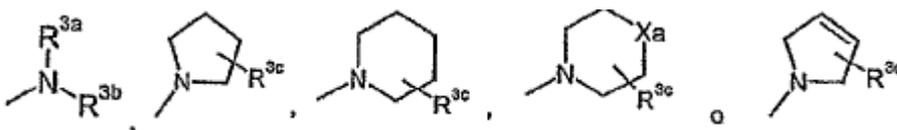
20 R<sup>2</sup> representa hidrógeno,

25 Y representa alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> fusionado con benceno seleccionado del grupo que consiste en indenilo, y tetrahidronaftilo, arilo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y naftilo, o heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en indolilo, quinolilo, benzofuranilo, furanilo, cromanilo y piridilo, en el que dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, pirrolilo, sulfamoilo, alquilaminosulfonilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)aminosulfonilo, feniloxi, fenilo, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>), alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alcanoilamino C<sub>1-6</sub>, carbamoilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, di-(alquil C<sub>1-6</sub>)carbamoilo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno y alquilitio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno; y

30 R<sup>2</sup> representa hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula (I) incluyen aquellos en los que:

R<sup>3</sup> representa alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno,



35 en el que

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por carboxi, hidroxí, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, carbamoilo, alquilcarbamoilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)-carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo C<sub>3-8</sub>, heterociclocarbonilo C<sub>3-8</sub>, alquilamino-(C<sub>1-6</sub>), di-alquilamino (C<sub>1-6</sub>) o alcoxi C<sub>1-6</sub>,

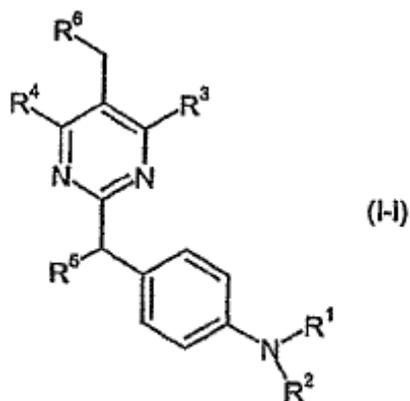
40 R<sup>3c</sup> representa hidrógeno, hidroxí, carboxi, o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por hidroxí, carboxi o (alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por fenilo)carbamoilo; y

Xa representa -O-, -S- o -N(R<sup>3d</sup>)-,

en el que

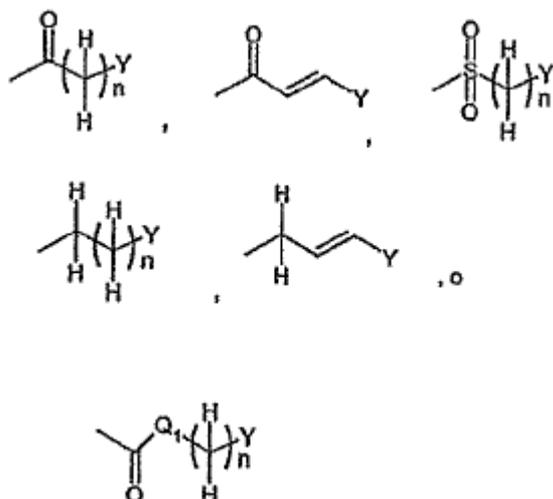
R<sup>3d</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>.

Los compuestos de la fórmula (I-i) incluyen aquellos en los que:



5

R<sup>1</sup> representa



en el que

n representa un número entero de 0 a 2;

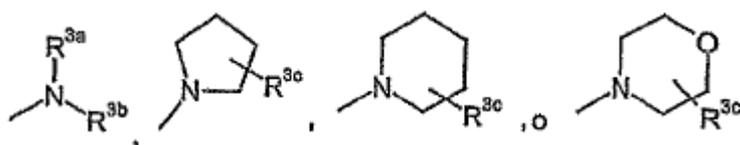
10 -Q<sub>1</sub>- representa -NH-, -N(alquil C<sub>1-6</sub>)-, u -O-;

Y representa fenilo, naftilo, indolilo, quinolilo, benzofuranilo, furanilo o piridilo,

15 en los que dicho fenilo, naftilo, indolilo, quinolilo, benzofuranilo, furanilo y piridilo están opcionalmente sustituidos en una posición sustituible con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, fenilo, alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno, alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno y alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa



en el que

$R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por cicloalquilo  $C_{3-8}$ , carbamoilo, alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$  sustituido por fenilo, alquilcarbamoilo  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )carbamoilo, cicloalquilcarbamoilo  $C_{3-8}$ , heterociclocarbonilo  $C_{3-8}$ , alquil ( $C_{1-6}$ )-amino, di-alquilamino ( $C_{1-6}$ ) o alcoxi  $C_{1-6}$ ,

$R^{3c}$  representa hidrógeno, hidroxilo, carboxi, o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por hidroxilo, carboxi o (alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por fenilo)carbamoilo;

$R^4$  representa hidrógeno, cloro, bromo, alcoxi  $C_{1-6}$ , di(alquil  $C_{1-6}$ )amino o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^5$  representa hidrógeno, o metilo;

$R^6$  representa carboxi o tetrazolilo.

Los derivados de pirimidina de la invención muestran excelente actividad antagonista de CRTH2. Por lo tanto, son especialmente adecuados para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de CRTH2.

Más específicamente, los derivados de pirimidina de la invención son efectivos para el tratamiento o prevención de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades tales como síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica, dado que tales enfermedades también están relacionadas con la actividad de CRTH2.

Además, la presente invención provee un medicamento, que incluye uno de los compuestos de la invención, y opcionalmente excipientes aceptables para uso farmacéutico.

El alquilo per se y "alq" y "alquilo" en alcoxi, alcanilo, alquilcarbamoilo, alquiltio, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilamina y alcanilamino representan un radical alquilo lineal o ramificado que tiene en general 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 y, en particular, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, lo que representa en forma ilustrativa y preferible metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

Alcoxi representa en forma ilustrativa y preferible metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alcanilo representa en forma ilustrativa y preferible acetilo y propanilo.

Alquilamino representa un radical de alquilamino que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexil-amino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-n-propilamino, N-isopropil-N-n-propilamino, N-t-butil-N-metilamino, N-etil-N-n-pentilamino y N-n-hexil-N-metilamino.

Alquilaminocarbonilo o alquilcarbamoilo representa un radical de alquilaminocarbonilo que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilamino-carbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N-etil-N-metilaminocarbonilo, N-metil-N-n-propilaminocarbonilo, N-isopropil-N-n-propilaminocarbonilo, N-t-butil-N-metilaminocarbonilo, N-etil-N-n-pentilamino-carbonilo y N-n-hexil-N-metilaminocarbonilo.

Alquilaminosulfonilo representa un radical de alquilaminosulfonilo que tiene uno o dos sustituyentes de alquilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, n-hexil-aminosulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, NN-dietilaminosulfonilo, N-etil-N-metilaminosulfonilo, N-metil-N-n-propilaminosulfonilo, N-isopropil-N-n-propilaminosulfonilo, N-t-butil-N-metilaminosulfonilo, N-etil-N-n-pentilaminosulfonilo y N-n-hexil-N-metilaminosulfonilo.

Alquilsulfonilamino representa en forma ilustrativa y preferible metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, terc-butil-sulfonilamino, n-pentilsulfonilamino y n-hexilsulfonilamino.

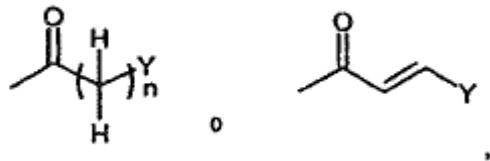
Alcoxicarbonilo representa en forma ilustrativa y preferible metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo y n-hexoxicarbonilo. Alcoxicarbonilamino representa en forma ilustrativa y preferible metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, n-pentoxicarbonilamino y n-hexoxicarbonilamino.

Alcanilamino representa en forma ilustrativa y preferible acetilamino y etilcarbonilamino.

- Cicloalquilo per se y en cicloalquilamino y cicloalquilcarbonilo representa un grupo cicloalquilo que tiene en general 3 a 8 y preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono, que representan en forma ilustrativa y preferible ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 5      Cicloalquilamino representa un radical de cicloalquilamino que tiene uno o dos sustituyentes de cicloalquilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino y cicloheptilamino.
- Cicloalquilcarbonilo representa en forma ilustrativa y preferible ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y cicloheptilcarbonilo.
- 10     Arilo per se y en arilamino y arilcarbonilo representa un radical carbocíclico aromático mono a tricíclico que tiene en general 6 a 14 átomos de carbono, que representan en forma ilustrativa y preferible fenilo, naftilo y fenantrenilo.
- Arilamino representa un radical de arilamino que tiene uno o dos sustituyentes de arilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible fenilamino, difenilamino y naftilamino.
- 15     Arilcarbonilo representa en forma ilustrativa y preferible fenilcarbonilo y naftilcarbonilo.
- Heteroarilo per se y en heteroarilamino y heteroarilcarbonilo representa un radical aromático mono o bicíclico que tiene en general 5 a 10 y preferiblemente 5 o 6 átomos anulares y hasta 5 y preferiblemente hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en S, O y N, que representan en forma ilustrativa y preferible tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.
- 20     Heteroarilamino representa un radical de heteroarilamino que tiene uno o dos sustituyentes de heteroarilo (independientemente seleccionados), que representan en forma ilustrativa y preferible tienilamino, furilamino, pirrolilamino, tiazolilamino, oxazolilamino, imidazolil-amino, piridilamino, pirimidilamino, piridazinilamino, indolilamino, indazolilamino, benzofuranilamino, benzotiofenilamino, quinolinilamino, isoquinolinilamino.
- 25     Heteroarilcarbonilo representa en forma ilustrativa y preferible tienilcarbonilo, furilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirimidilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, indolilcarbonilo, indazolilcarbonilo, benzofuranilcarbonilo, benzotiofenilcarbonilo, quinolinilcarbonilo, isoquinolinilcarbonilo.
- 30     Heterociclilo per se y en heterociclilcarbonilo representa un radical heterocíclico no aromático mono o policíclico, preferiblemente mono o bicíclico, que tiene en general 4 a 10 y preferiblemente 5 a 8 átomos anulares y hasta 3 y preferiblemente hasta 2 heteroátomos y/o grupos hetero seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>. Los radicales de heterociclilo pueden estar saturados o parcialmente no saturados. Se da preferencia a radicales de heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros que tengan hasta dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, tales como en forma ilustrativa y preferible tetrahydrofuran-2-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo, perhidroazepinilo.
- 35     Heterociclilcarbonilo representa en forma ilustrativa y preferible tetrahydrofuran-2-carbonilo, pirrolidin-2-carbonilo, pirrolidin-3-carbonilo, pirrolincarbonilo, piperidincarbonilo, morfolincarbonilo, perhidroazepincarbonilo.
- 40     Los compuestos de la presente invención pueden, pero sin limitación, prepararse por la combinación de varios métodos conocidos. En algunas realizaciones, uno o más de los sustituyentes, tales como grupo amino, grupo carboxilo y grupo hidroxilo de los compuestos utilizados como materiales de inicio o intermedios están ventajosamente protegidos por un grupo de protección conocido por aquellos con experiencia en la técnica. Se describen ejemplos de los grupos de protección en "Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition)" de Greene and Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999.
- 45     Los compuestos de la presente invención pueden, pero sin limitación, prepararse por el Procedimiento [A], [B], [C], [D], [E], [F], [G], [H], [I] o [J] a continuación.



los que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad y  $R^{1a}$  es



en la que  $n$  e  $Y$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con los compuestos de la fórmula (III) al utilizar un agente de acoplamiento que incluye, por ejemplo, carbodiimidas tales como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), azida de difenilfosforilo. Puede utilizarse *N*-hidroxisuccinimida, monohidrato de 1-hidroxibenzotiazol (HOBt), y similares como un acelerador de la reacción.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMAC) y *N*-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

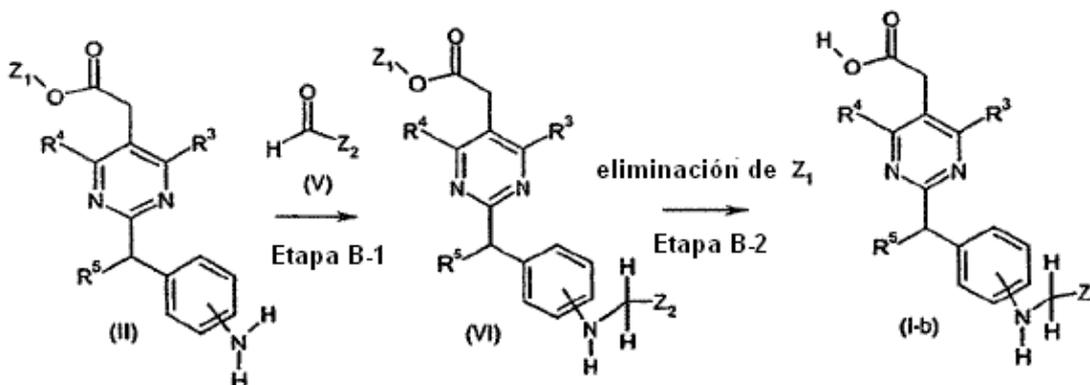
En la Etapa A-2, los compuestos de la fórmula (I-a) (en los que  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección  $Z_1$  de los compuestos de la fórmula (IV) (en los que  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad).

La eliminación del grupo de protección  $Z_1$  puede llevarse a cabo por el uso de una base que incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de litio e hidróxido de potasio, o un ácido que incluye, por ejemplo, HCl, HBr, ácido trifluoroacético y  $BBr_3$ . La desprotección también puede llevarse a cabo por hidrogenación por el uso de un catalizador que incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono e hidróxido de paladio, cuando  $Z_1$  es bencilo, 4-metoxibencilo o 3,4-dimetoxibencilo. También, la desprotección puede llevarse a cabo por el uso de un reactivo tal como nitrato de amonio cérico (CAN) o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), cuando  $Z_1$  es 4-metoxibencilo o 3,4-dimetoxibencilo.

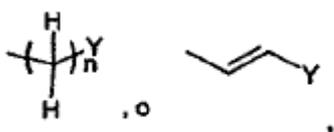
La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; *NN*-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), *N*-metilpirrolidona (NMP), sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol, agua y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, de aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

Los compuestos de la fórmula (III) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

**[Procedimiento B]**

Los compuestos de la fórmula (I-b) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad y Z<sub>2</sub> es



5 en la que n e Y son lo definido con anterioridad) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos en dos etapas.

10 En la Etapa B-1, los compuestos de la fórmula (VI) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Z, y Z<sub>2</sub> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (V) (en los que Z<sub>2</sub> es lo definido con anterioridad) por el uso de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio.

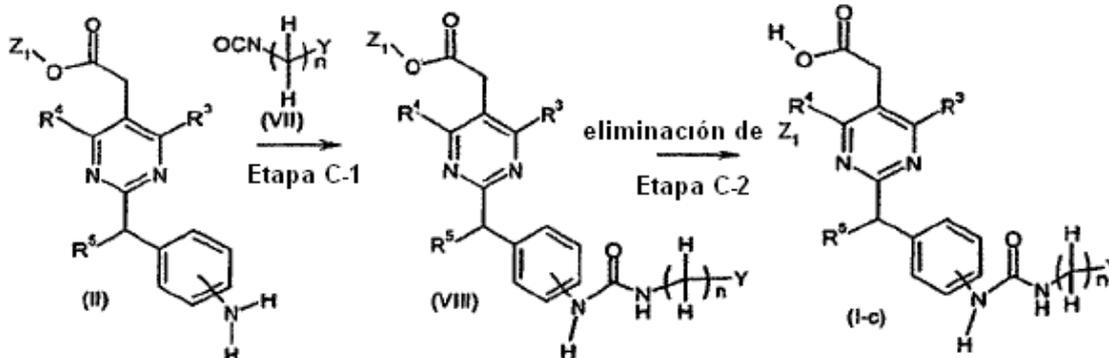
La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de un ácido de Lewis o ácidos próticos, tales como ácido acético o ácido hidroclicóric, o un agente deshidratante tal como tamices moleculares.

15 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano, éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

20 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, de aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente 1 hora a 12 horas.

En la Etapa B-2, los compuestos de la fórmula (I-b) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y Z<sub>2</sub> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección Z, de los compuestos de la fórmula (VI) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a).

25 Los compuestos de la fórmula (V) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

**[Procedimiento C]**

Los compuestos de la fórmula (1-c) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son lo definido con anterioridad) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos en dos etapas.

- 5 En la Etapa C-1, los compuestos de la fórmula (VIII) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (VII) (en la que n e Y son lo definido con anterioridad).

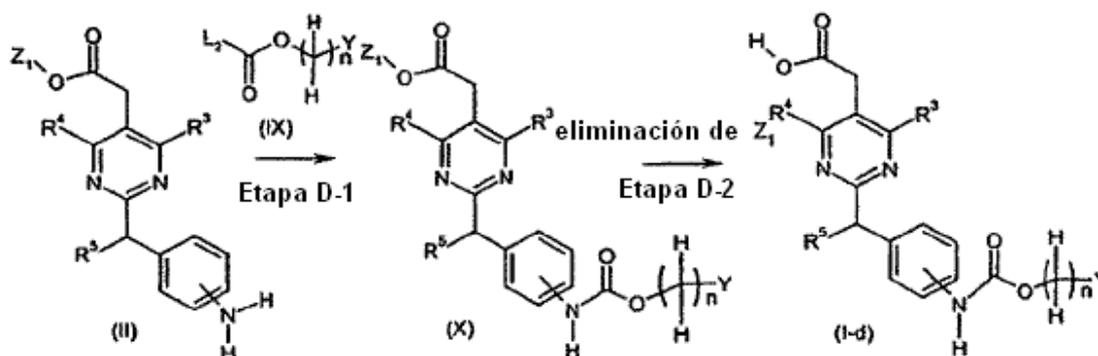
10 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

15 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

20 En la Etapa C-2, los compuestos de la fórmula (I-c) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección Z<sub>1</sub> de los compuestos de la fórmula (VIII) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y y Z<sub>1</sub>, son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a).

Los compuestos de la fórmula (VII) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

25 **[Procedimiento D]**



Los compuestos de la fórmula (I-d) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son lo definido con anterioridad) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos en dos etapas.

En la Etapa D-1, los compuestos de la fórmula (X) (en los que n, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y y Z<sub>1</sub> son lo definido con

anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ , Y y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (IX) (en la que n e Y son lo definido con anterioridad y  $L_2$  representa un grupo saliente que incluye, por ejemplo, átomo de halógeno tal como cloro y bromo).

5 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

10 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

15 En la Etapa D-2, los compuestos de la fórmula (I-d) (en los que n,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección  $Z_1$  de los compuestos de la fórmula (VIII) (en los que n,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Y y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a).

20 Los compuestos de la fórmula (IX) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

#### [Procedimiento E]



25 Los compuestos de la fórmula (I-e) (en los que n,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  e Y son lo definido con anterioridad y  $Q_1$  representa -NH-, -N-alquilo  $C_{1-6}$ , u -O-) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos en dos etapas.

30 En la Etapa E-1, los compuestos de la fórmula (XII) (en los que n,  $Q_1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , Y y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XI) (en los que n,  $Q_1$ , e Y son lo definido con anterioridad) y un agente que incluye, por ejemplo, un derivado de formiato de arilo tal como cloroformiato de fenilo; un derivado de halocarbonilo tal como fosgeno, difosgeno, y trifosgeno; un derivado de carbonildiiazol tal como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol)(CDT), y similares.

35 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (BMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

40 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

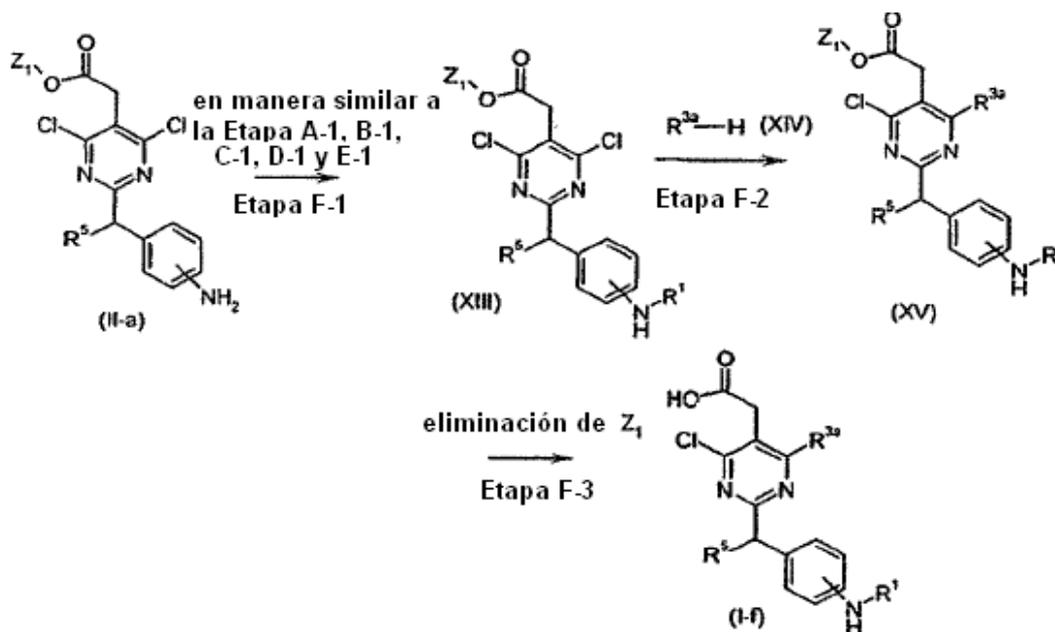
La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base que incluye, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, dimetilaniлина, dietilaniлина, 4-

dimetilaminopiridina, y otros.

5 En la Etapa E-2, los compuestos de la fórmula (I-e) (en los que n, Q<sub>1</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e Y son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección Z<sub>1</sub>, de los compuestos de la fórmula (XII) (en los que n, Q<sub>1</sub>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y y Z, son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I-a).

Los compuestos de la fórmula (XI) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

#### [Procedimiento F]



10 Los compuestos de la fórmula (I-f) (en los que R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad y R<sup>3a</sup> tiene el mismo significado que R<sup>3</sup> definido con anterioridad con la exclusión de halógeno), pueden prepararse por los siguientes procedimientos.

15 En la Etapa F-1, los compuestos de la fórmula (XIII) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II-a) (en los que R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa A-1, B-1, C-1, D-1 and E-1.

En la Etapa F-2, los compuestos de la fórmula (XV) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XIII) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XIV) (en los que R<sup>3a</sup> es lo definido con anterioridad).

20 La reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente o en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

25 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, de aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

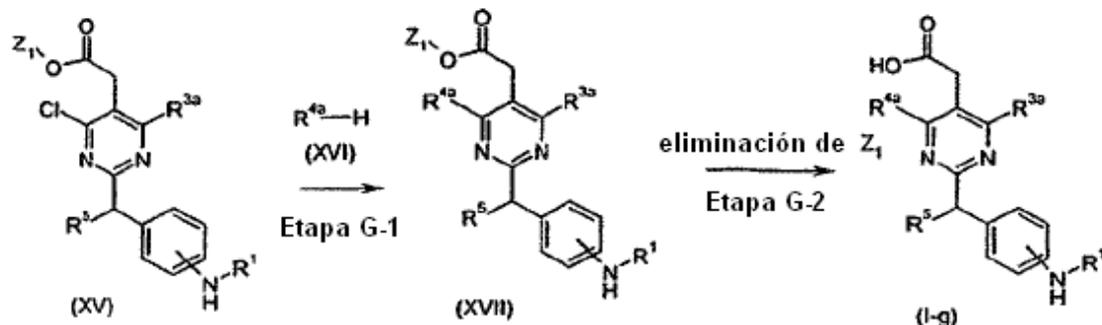
30 La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base que incluye, por ejemplo, aminas orgánicas tales como piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, dimetilnilina, dietilnilina, y otros.

En la Etapa F-3, los compuestos de la fórmula (I-f) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección Z<sub>1</sub> de los compuestos de la fórmula (XV) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>5</sup> y Z<sub>1</sub> son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

35 Los compuestos de la fórmula (XIV) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por

métodos convencionales.

**[Procedimiento G]**



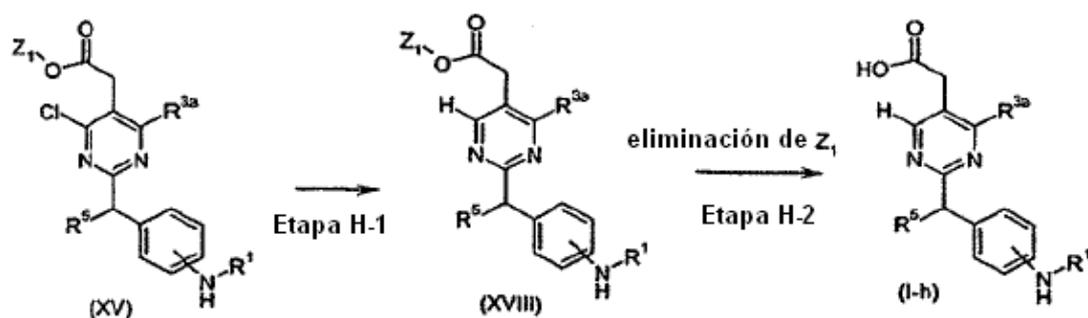
5 Los compuestos de la fórmula (I-g) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^5$  son lo definido con anterioridad y  $R^{4a}$  tiene el mismo significado que  $R^4$  definido con anterioridad con la exclusión de halógeno), pueden prepararse por los siguientes procedimientos.

10 En la Etapa G-1, los compuestos de la fórmula (XVII) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XV) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XVI) (en los que  $R^{4a}$  es lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa F-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XV).

En la Etapa G-2, los compuestos de la fórmula (I-g) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ , y  $R^5$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección  $Z_1$  de los compuestos de la fórmula (XVII) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (1).

15 Los compuestos de la fórmula (XVI) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

**[Procedimiento H]**



20 Los compuestos de la fórmula (I-h) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^5$  son lo definido con anterioridad), pueden prepararse por los siguientes procedimientos.

En la Etapa H-1, los compuestos de la fórmula (XVIII) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción de los compuestos de la fórmula (XV) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) por hidrogenación por el uso de un catalizador que incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono y platino sobre carbono en presencia de una base tal como acetato de potasio.

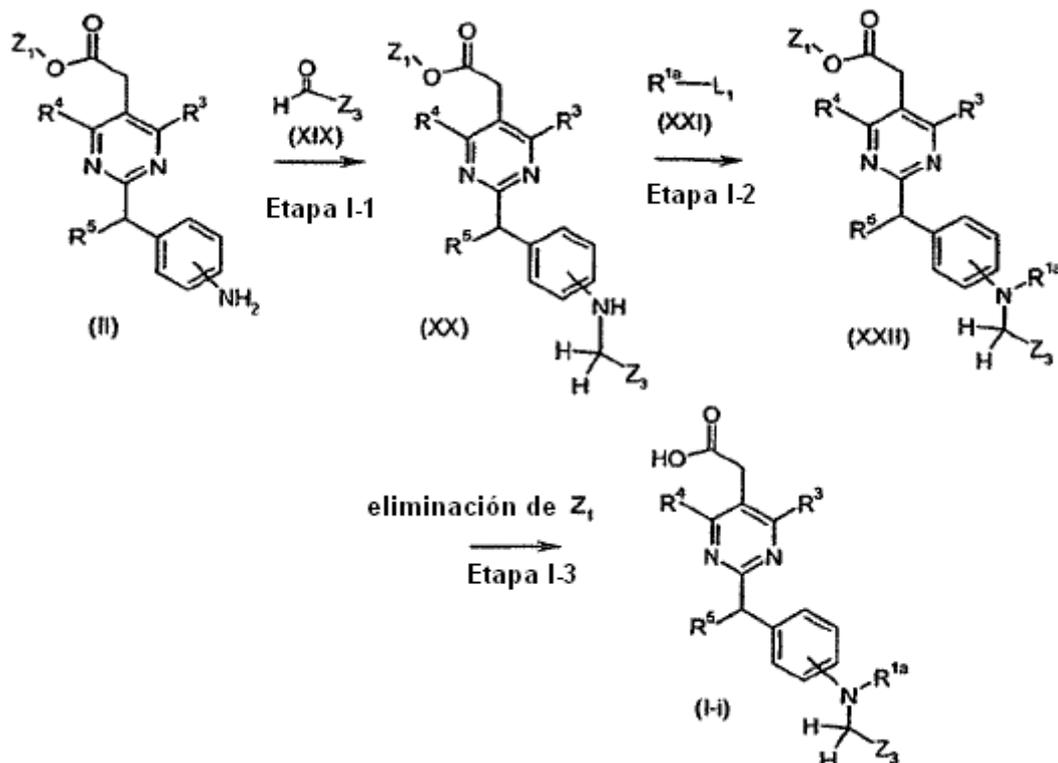
25 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol, agua y otros.

30 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

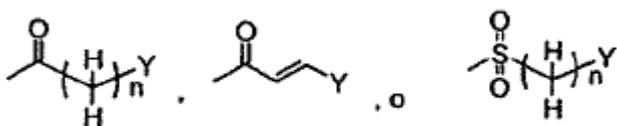
En la Etapa H-2, los compuestos de la fórmula (I-h) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$  y  $R^5$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección  $Z_1$  de los compuestos de la fórmula (XVIII) (en los que  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

5

[Procedimiento I]



Los compuestos de la fórmula (I-i) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$  and  $R^5$  son lo definido con anterioridad,  $R^{1a}$  representa

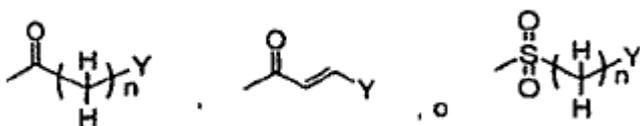


10 en la que  $n$  e  $Y$  son lo definido con anterioridad y  $Z_3$  representa hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ) también pueden prepararse por los siguientes procedimientos.

En la Etapa I-1, los compuestos de la fórmula (XX) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Z_1$  y  $Z_3$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (II) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XIX) (en los que  $Z_3$  es lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa B-1 para la preparación de los compuestos de la fórmula (VI).

15

En la Etapa I-2, los compuestos de la fórmula (XXII) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Z_1$  y  $Z_3$  son lo definido con anterioridad y  $R^{1a}$  representa



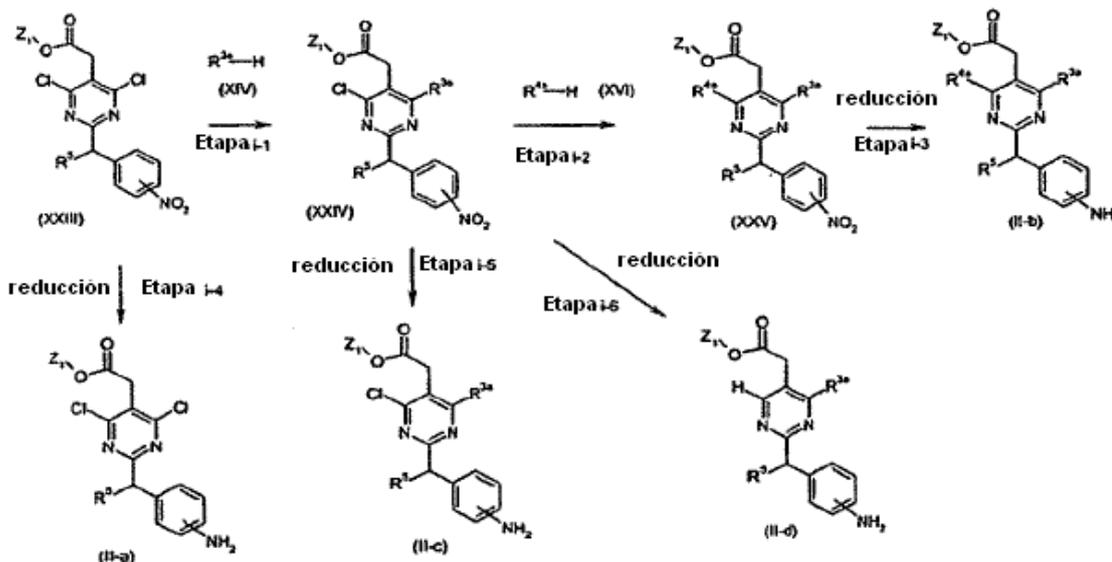
20 en la que  $n$  e  $Y$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XX) (en los que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Z_1$  y  $Z_3$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XXI) (en los que  $R^{1a}$  y  $L_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa A-1 para la

preparación de los compuestos de la fórmula (IV).

En la Etapa 1-3, los compuestos de la fórmula (I-i) (en los que  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $Z_3$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la eliminación del grupo de protección  $Z_1$ , de los compuestos de la fórmula (XXII) (en los que  $R^{1a}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Z_1$  y  $Z_3$  son lo definido con anterioridad) en la misma manera de la Etapa A-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (XIX) y (XXI) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

#### Preparación de materiales de inicio de los compuestos de fórmula (II-a), (II-b), (II-c) y (II-d)



Los compuestos de la fórmula (II-b) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos.

En la Etapa i-1, los compuestos de la fórmula (XXIV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XIV) (en los que  $R^{3a}$  es lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa F-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XV).

En la Etapa i-2, los compuestos de la fórmula (XXV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXIV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XVI) (en los que  $R^{4a}$  es lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa G-1 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XVII).

En la Etapa i-3, los compuestos de la fórmula (II-b) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (XXV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) por el uso de un agente que incluye, por ejemplo, metales tales como zinc y hierro en presencia de un ácido que incluye, por ejemplo, ácido hidroclicórico y ácido acético, o cloruro estañoso, o por hidrogenación por el uso de un catalizador que incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono y platino sobre carbono.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol, agua y otros.

La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a  $180^{\circ}\text{C}$  y, preferiblemente, aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ . Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

En la Etapa i-4, los compuestos de la fórmula (II-a) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (XXIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa i-3 para la preparación de los compuestos de la fórmula (II-b).

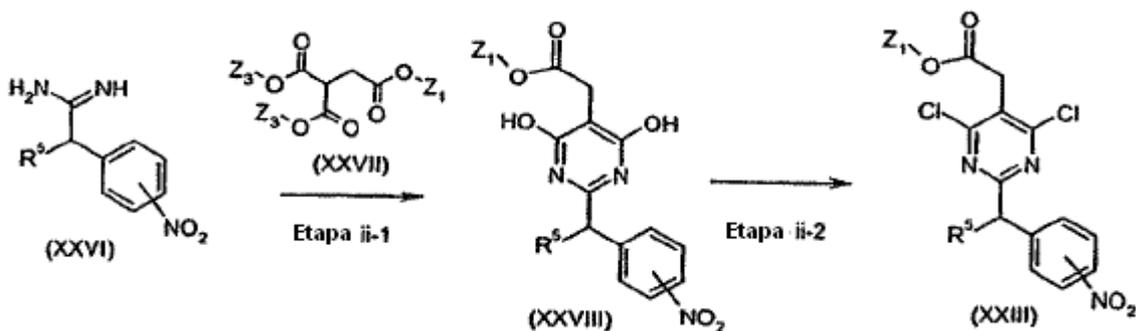
En la Etapa i-5, los compuestos de la fórmula (II-c) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (XXIV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa i-3 para la preparación de los compuestos de la fórmula (II-b).

5 En la Etapa i-6, los compuestos de la fórmula (II-d) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción del grupo nitro y el grupo cloro de los compuestos de la fórmula (XXIV) (en los que  $R^{3a}$ ,  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) por hidrogenación por el uso de un catalizador que incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono y platino sobre carbono en presencia de una base tal como acetato de potasio.

10 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol, agua y otros.

15 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a  $180^{\circ}\text{C}$  y, preferiblemente, aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ . Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

#### Preparación de los compuestos de la fórmula (XXIII)



20 Los compuestos de la fórmula (XXIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos.

En la Etapa ii-1, los compuestos de la fórmula (XXVIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXVI) (en los que  $R^5$  es lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XXVII) (en los que  $Z_1$  es lo definido con anterioridad y  $Z_3$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ).

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base tal como metóxido de sodio.

25 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol.

30 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a  $180^{\circ}\text{C}$  y, preferiblemente, aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ . Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

En la Etapa ii-2, los compuestos de la fórmula (XXIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse, por ejemplo, por la reacción de los compuestos de la fórmula (XXVIII) (en los que  $R^5$  y  $Z_1$  son lo definido con anterioridad) con un reactivo halogenante adecuado que incluye, por ejemplo,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  y similares.

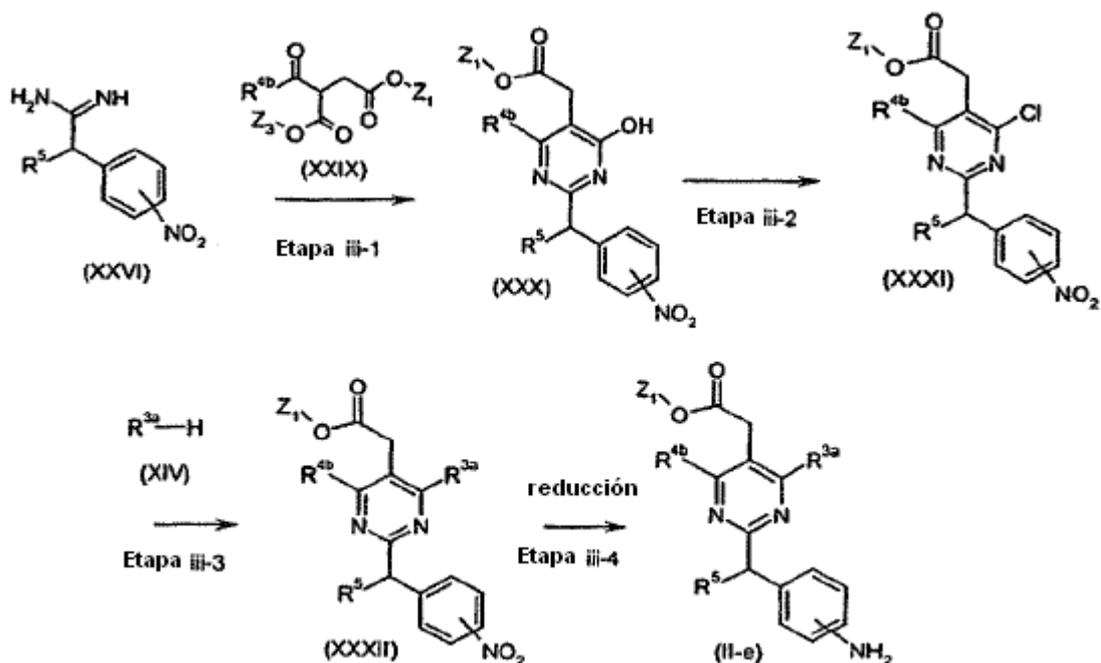
35 La reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente o en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de una base, que incluye, por ejemplo, piridina, trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, dietilanilina, y otros.

40 Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$  a  $200^{\circ}\text{C}$  y, preferiblemente, aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  a  $180^{\circ}\text{C}$ . Normalmente, la reacción puede llevarse durante de 30 minutos a 48 horas y, preferiblemente, 2 horas a 12 horas.

Los compuestos de la fórmula (XXVI) y (XXVII) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

## Preparación de los compuestos de la fórmula (II-e)



Los compuestos de la fórmula (II-e) (en los que  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad y  $\text{R}^{4b}$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por mono, di, o trihalógeno) pueden, por ejemplo, prepararse por los siguientes procedimientos.

5 En la Etapa iii-1, los compuestos de la fórmula (XXX) (en los que  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXVI) (en los que  $\text{R}^5$  es lo definido con anterioridad) y compuestos de la fórmula (XXIX) (en los que  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{Z}_1$  y  $\text{Z}_3$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa ii-1 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XXVIII).

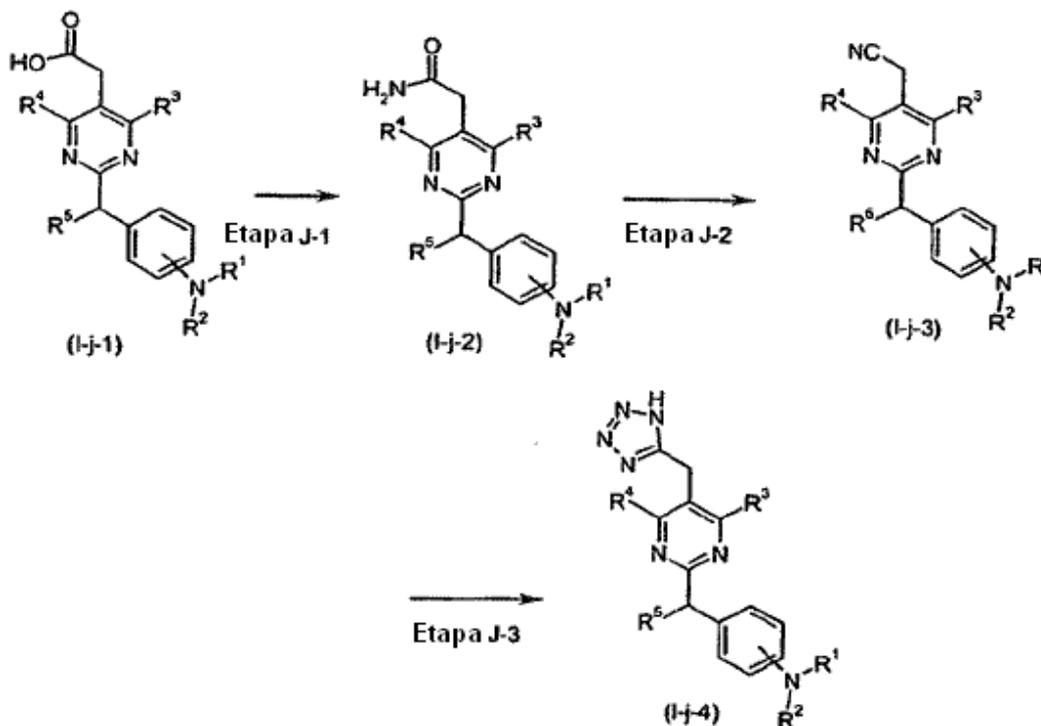
10 En la Etapa iii-2, los compuestos de la fórmula (XXXI) (en los que  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXX) (en los que  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) con un reactivo halogenante adecuado en una manera similar a la descrita en la Etapa ii-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XXIII).

15 En la Etapa iii-3, los compuestos de la fórmula (XXXII) (en los que  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (XXXI) (en los que  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) con compuestos de la fórmula (XIV) (en los que  $\text{R}^{3a}$  es lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa F-2 para la preparación de los compuestos de la fórmula (XV).

20 En la Etapa iii-4, los compuestos de la fórmula (II-e) (en los que  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reducción del grupo nitro de los compuestos de la fórmula (XXXII) (en los que  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^{4b}$ ,  $\text{R}^5$  and  $\text{Z}_1$  son lo definido con anterioridad) en una manera similar a la descrita en la Etapa i-3 para la preparación de los compuestos de la fórmula (II-b).

Los compuestos de la fórmula (XXIX) se encuentran comercialmente disponibles o pueden sintetizarse por métodos convencionales.

## [Proceso J]



Los compuestos de la fórmula (I-j-2), (I-j-3) y (I-j-4) pueden prepararse por los siguientes procedimientos.

5 En la Etapa J-1, los compuestos de la fórmula (I-j-2) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (I-j-1) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) con amoníaco.

10 La reacción puede llevarse a cabo por el uso de un agente que incluye, por ejemplo, un derivado de formiato de arilo tal como cloroformiato de fenilo; un agente halogenante tal como SOCl<sub>2</sub> y POCl<sub>3</sub>; un derivado de carbonildiazol tal como 1,1-carbonildiimidazol (CDI), y 1,1'-carbonildi(1,2,4-triazol) (CDT), y similares para activar el grupo carboxi de los compuestos de la fórmula (I-j-1).

15 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC) y N-metilpirrolidona (NMP); ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI); y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

20 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, de aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo durante de 30 minutos a 24 horas y, preferiblemente, 1 hora a 12 horas.

En la Etapa J-2, los compuestos de la fórmula (I-j-3) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (I-j-2) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) por el uso de un agente que incluye, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético.

25 La reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente o en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidrofurano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, de aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse durante de 30 minutos a 48 horas y, preferiblemente, 1 hora a 24 horas.

- 5 En la Etapa J-3, los compuestos de la fórmula (1-j-4) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) pueden prepararse por la reacción de compuestos de la fórmula (1-j-3) (en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son lo definido con anterioridad) con un agente que incluye, por ejemplo, azida de sodio.

La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador, que incluye, por ejemplo, dibromuro de zinc y otros.

- 10 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente que incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de isopropilo, dioxano y tetrahidroturano (THF) y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes tales como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y terc-butanol, agua y otros. Opcionalmente, pueden mezclarse y utilizarse dos o más de los disolventes seleccionados de los enumerados con anterioridad.

- 15 La temperatura de reacción puede opcionalmente ajustarse, lo que depende de los compuestos a reaccionar. Normalmente, la temperatura de reacción es de, pero sin limitación, aproximadamente 0°C a 180°C y, preferiblemente, aproximadamente 20°C a 100°C. Normalmente, la reacción puede llevarse durante de 30 minutos a 48 horas y, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

- 20 Los compuestos de la fórmula (I-j-1) pueden sintetizarse por el Procedimiento [A], [B], [C], [D], [E], [F], [G], [H] o (I) descritos con anterioridad.

Las sales típicas del compuesto mostrado por la fórmula (1) incluyen sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico, o una base orgánica o inorgánica. Tales sales son conocidas como sales de adición con ácidos y sales de adición con bases, respectivamente.

- 25 Los ácidos para formar sales de adición con ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como, sin limitación, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico y similares, y ácidos orgánicos, tales como, sin limitación, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, y similares.

- 30 Las sales de adición con bases incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como, sin limitación, hidróxido de amonio, hidróxido de metal alcalino, hidróxidos de metal térreo-alcalino, carbonatos, bicarbonatos, y similares, y bases orgánicas, tales como, sin limitación, etanolamina, trietilamina, tris(hidroximetil)aminometano, y similares. Los ejemplos de bases inorgánicas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de calcio, y similares.

- 35 El compuesto de la presente invención o sales del mismo, con dependencia de sus sustituyentes, pueden modificarse para formar alquilésteres inferiores u otros ésteres conocidos; y/o hidratos u otros solvatos. Aquellos ésteres, hidratos, y solvatos están incluidos en el alcance de la presente invención.

- 40 El compuesto de la presente invención puede administrarse en formas orales, tales como, sin limitación, comprimidos recubiertos normales y entéricos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elíxires, tinturas, soluciones, suspensiones, jarabes, aerosoles sólidos y líquidos y emulsiones. También pueden administrarse en formas parenterales, tales como, sin limitación, formas intravenosas, intraperitoneales, subcutáneas, intramusculares, y similares, bien conocidas por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica farmacéutica. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal vía el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, por el uso de sistemas de administración transdérmicos bien conocidos por aquellos con habilidades ordinarias en la técnica.

- 45 El régimen de dosis con el uso de los compuestos de la presente invención es seleccionado por alguien con habilidad ordinaria en la técnica, al considerar una variedad de factores que incluyen, sin limitación, la edad, peso, sexo, y condición médica del receptor, la severidad de la afección a tratar, la vía de administración, el nivel de la función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosis empleada, el compuesto particular y la sal del mismo empleados.

- 50 Los compuestos de la presente invención preferiblemente se formulan antes de la administración junto con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, vehículos, diluyentes, agentes saborizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes desintegrantes de comprimidos y materiales encapsulantes.

- 55 Aún otra realización de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y que no sean perjudiciales para el receptor de la misma. Las formulaciones farmacéuticas de la invención se preparan por la combinación de una cantidad efectiva para uso terapéutico de los

compuestos de la invención junto con uno o más excipientes aceptables para uso farmacéutico. Durante la preparación de las composiciones de la presente invención, el principio activo puede mezclarse con un diluyente, o encontrarse dentro de un vehículo, que puede estar en la forma de una cápsula, sachet, papel, u otro contenedor. El vehículo puede servir como un diluyente, que puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido que actúe como un

vehículo, o puede estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y rígidas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles.

Para administración oral, el principio activo puede combinarse con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, oral, y no tóxico, tal como, sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, carbonato de sodio, manitol, sorbitol, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, metil celulosa, y similares; junto con, opcionalmente, agentes desintegrantes, tales como, sin limitación, maíz, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantana, ácido algínico, y similares; y, opcionalmente, agentes aglutinantes, por ejemplo, sin limitación, gelatina, azúcares naturales, beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes, por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco y similares.

En formas de polvo, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido que está mezclado con un vehículo que tiene propiedades aglutinantes en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados para producir comprimidos. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 99% en peso del principio activo que es la composición novedosa de la presente invención. Son vehículos sólidos adecuados carboximetil celulosa de magnesio, ceras de baja fusión, y manteca de cacao.

Las formulaciones líquidas estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El principio activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo aceptable para uso farmacéutico, tal como agua estéril, disolvente orgánico estéril, o una mezcla de agua estéril y disolvente orgánico estéril.

El principio activo también puede disolverse en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Pueden prepararse otras composiciones por la dispersión del principio activo finamente dividido en almidón acuoso o solución de carboximetil celulosa de sodio o en un aceite adecuado.

La formulación puede estar en una forma de dosis unitaria, que es una unidad físicamente discreta que contienen una dosis unitaria, adecuada para administración a seres humanos u otros mamíferos. Una forma de dosis unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o un número de cápsulas o comprimidos. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes. La cantidad de principio activo en una dosis unitaria puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 miligramos o más de acuerdo con el tratamiento particular involucrado.

Las dosis orales típicas del compuesto de la presente invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 1 mg /kg/día y aproximadamente 10 mg/kg/día. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas dos, tres o más veces al día. Cuando la administración se lleva a cabo en formas transdérmicas, por supuesto, la administración es continua.

#### **EJEMPLOS**

La presente invención se describirá como una forma de ejemplos que no deben interpretarse como que definen las metas y límites de la presente invención.

En los siguientes ejemplos, todos los datos cuantitativos, a menos que se indique lo contrario, se refieren a porcentajes en peso.

Los espectros de masas se obtuvieron por el uso de técnicas de ionización por electroaspersión (ES) (micromass Platform LC). Los puntos de fusión no están corregidos. Los datos de Cromatografía líquida – Espectroscopía de masas (LC-MS) se registraron en un Micromass Platform LC con columna Shimadzu Phenomenex ODS (4,6 mmΦ X 30 mm) por la descarga de una mezcla de acetonitrilo-agua (9:1 a 1:9) a 1 ml/min de caudal de flujo. La TLC se llevó a cabo sobre una placa de gel de sílice pre-recubierta (Merck silica gel 60 F-254). Se utilizó gel de sílice (WAKO-gel C-200 (75-150 μm)) para todas las separaciones por cromatografía en columna. Todos los componentes químicos eran de grado reactivo y se obtuvieron a partir de Sigma-Aldrich, Wako pure chemical industries, Ltd., Great Britain, Tokyo kasei kogyo Co., Ltd., Nacalai tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd., Maybridge plc, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA, Germany, Kanto Chemical Co., Ltd.

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se registraron por el uso de, ya sea un espectrómetro Bruker DRX-300 (300 MHz para <sup>1</sup>H) o Bruker 500 UltraShield™ (500 MHz para <sup>1</sup>H). Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm) con tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno a cero ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se presentan en hertz y las abreviaturas s, d, t, q, m, y br se refieren a singulete, doblete, triplete, cuatriplete, multiplete, y ancho, respectivamente. Las determinaciones de masa se llevaron a cabo por MAT95 (Finnigan MAT).

Todos los materiales de inicio se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse por el uso de métodos citados en la literatura.

El efecto de los compuestos de la presente se examinó mediante los siguientes ensayos y pruebas farmacológicas.

- 5 **EJEMPLO 1**
- [Preparación de línea celular L1.2 transfectada con CRTH2 humano]**
- Se amplificó ADNc CRTH2 humano a partir de ADNc de eosinófilos humanos con cebadores específicos del gen que contenían sitios de restricción para clonar en un vector pEAK (Edge Bio Systems). El ADNc CRTH2 humano se clonó en el vector de expresión en mamífero pEAK. Este plásmido de expresión (40 µg) se transfectó en células L1.2, a una densidad celular de  $1 \times 10^7$  células/500 µl, por el uso de un aparato de electroporación (Gene Pulser II, BioRad) a 250V/1.000 µF. Un día después de la transfección, se añadió puromicina (1 µg/ml, Sigma) en las placas de cultivo celular. Dos semanas después de la transfección, se seleccionaron células cultivadas para cultivo adicional.
- 10
- 15 **[Medición de la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  en la línea celular L1.2 transfectada con CRTH2 humano] (Ensayo 1)**

Se preparó tampón de carga de  $\text{Ca}^{2+}$  por la mezcla de 5 µl de Fluo-3AM (2 mM en DMSO, 1 µM final, Molecular Probes) y 10 µl de F-127 plurónico (Molecular Probes) y la disolución de la mezcla resultante en 10 ml de tampón de ensayo  $\text{Ca}^{2+}$  (HEPES 20 mM pH 7,6, BSA 0,1%, probenecida 1 mM, solución de Hank). Las células transfectadas con CRTH2 que se prepararon en el Ejemplo 1 se lavaron con PBS, se resuspendieron en tampón de carga de  $\text{Ca}^{2+}$  a  $1 \times 10^5$  células/ml, y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, las células se lavaron y se resuspendieron en tampón de ensayo  $\text{Ca}^{2+}$ , después se dispensaron en placas de 96 pocillos con fondo transparentes (#3631, Costar) a  $2 \times 10^5$  células/ pocillo. Se incubaron células con varias concentraciones de compuesto de ensayo durante 5 minutos a temperatura ambiente. La fluorescencia a 480 nm emitida se midió en FDSS6000, un aparato de medición de  $\text{Ca}^{2+}$  (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan). El transfectante mostró la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por  $\text{PGD}_2$  en una forma dependiente de la concentración.

20

25

**[Ensayo de unión al receptor CRTH2 humano] (Ensayo 2)**

Los transfectantes de CRTH2 se lavaron una vez con PBS y se resuspendieron en tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  40 mM, BSA 0,1%,  $\text{NaN}_3$  0,1%). Después, se mezclaron 100 µl de suspensión celular ( $2 \times 10^5$  células),  $\text{PGD}_2$  marcado con [ $^3\text{H}$ ], y varias concentraciones de compuesto de ensayo en una placa de polipropileno de 96 pocillos con fondo en U y se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente para permitir que ocurra la unión. Después de la incubación, la suspensión celular se transfirió a una placa de filtración (#MAFB, Millipore) y se lavó tres veces con tampón de unión. Se añadió centelleante a la placa de filtración, y se midió la radioactividad restante sobre el filtro por TopCount (Packard), un contador de centelleo. La unión no específica se determinó por la incubación de la suspensión celular y  $\text{PGD}_2$  marcado con [ $^3\text{H}$ ] en presencia de 1 µM de  $\text{PGD}_2$  no marcado. Los transfectantes de L1.2 resistentes a la puromicina se unieron a  $\text{PGD}_2$  marcado con [ $^3\text{H}$ ] con alta afinidad ( $K_D = 6,3$  nM).

30

35

**[Ensayo de migración de eosinófilos humanos] (Ensayo 3)**

Se aislaron células polinucleares humanas a partir de sangre venosa heparinizada de donantes sanos y se colocó la sangre en Mono-Poly Resolving Medium (ICN Biomedicals, Co.Ltd) y centrifugándola a  $400 \times g$  durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, se purificaron eosinófilos a partir de la capa inferior de células polimorfonucleares por selección negativa de CD16 mediante la utilización de perlas magnéticas conjugadas con anti-CD16 (Miltenyi Biotec GmbH).

40

Los eosinófilos humanos se lavaron con PBS y se resuspendieron en tampón de quimiotaxis (HEPES 20 mM pH 7,6, BSA 0,1%, solución de Hank) a  $6 \times 10^6$  células/ml. Después, cincuenta µl de la suspensión celular (células  $3 \times 10^5$ /pocillo) se dispensaron en la cámara superior y se añadieron 30 µl de solución de ligando ( $\text{PGD}_2$ , 1 nM, concentración final) a la cámara inferior de una cámara de quimiotaxis de 96 pocillos (Diámetro = 5 µm, #106-5, Neuro Probe). Se preincubaron células con varias concentraciones de compuesto de ensayo a 37°C durante 10 minutos. Después, se permitió que ocurra la quimiotaxis en un incubador humidificado a 37°C,  $\text{CO}_2$  5% durante 2 horas. El número de células que migran a la cámara inferior se contó por FACScan (Becton-Dickinson).

45

50 **[Ensayo de migración de células T CD4+ humanas] (Ensayo 4)**

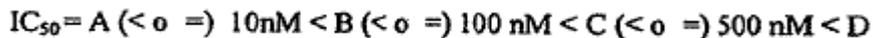
Se aislaron células mononucleares humanas a partir de sangre venosa heparinizada de donantes sanos y se colocó la sangre en Mono-Poly Resolving Medium (ICN Biomedicals, Co.Ltd) y centrifugándola a  $400 \times g$  durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la centrifugación, se purificaron linfocitos T  $\text{CD4}^+$  a partir de células mononucleares por el uso del kit de aislamiento de células T  $\text{CD4}^+$  (Miltenyi Biotec GmbH).

Se lavaron linfocitos  $\text{CD4}^+$  humanos con PBS y se resuspendieron en tampón de quimiotaxis (HEPES 20 mM pH 7,6, BSA 0,1%, solución de Hank) a  $6 \times 10^6$  células/ml. Después, cincuenta µl de la suspensión celular ( $3 \times$

55

10<sup>5</sup> células/pocillo) se dispensaron en la cámara superior y se añadieron 30 µl de solución de ligando (PGD<sub>2</sub>, 10 nM, concentración final) a la cámara inferior de una cámara de quimiotaxis de 96 pocillos (Diámetro = 3 m, #106-3, Neuro Probe). Se preincubaron células con varias concentraciones de compuesto de ensayo a 37°C durante 10 minutos. Después, se permitió que ocurra la quimiotaxis en un incubador humidificado a 37°C, CO<sub>2</sub> 5% durante 4 horas. El número de células que migraron a la cámara inferior se contó por FACScan (Becton-Dickinson).

Los resultados de Ensayo del Ensayo 1 se muestran en los Ejemplos y Tablas de los Ejemplos a continuación. Los datos corresponden a los compuestos según lo rendido por la síntesis en fase sólida y, así, a niveles de pureza de aproximadamente 40 a 90%. Por razones prácticas, los compuestos se agrupan en cuatro clases de actividad de acuerdo con lo siguiente:

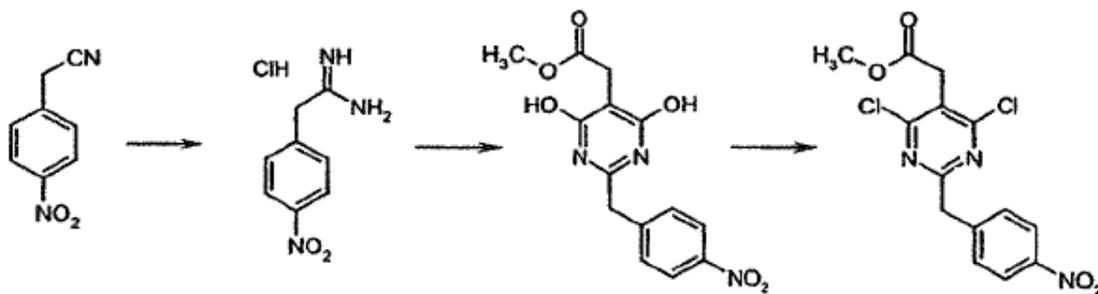


Los compuestos de la presente invención también muestran excelente selectividad, y potente actividad en los Ensayos 2, 3 y 4 descritos con anterioridad.

z utilizada en el Punto de Fusión en la siguiente sección indica descomposición. Todos los ácidos y bases inorgánicas son soluciones acuosas a menos que se indique lo contrario. Las concentraciones de eluyente se expresan como %vol./vol.

#### Preparación de compuestos

##### [4,6-Dicloro-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo

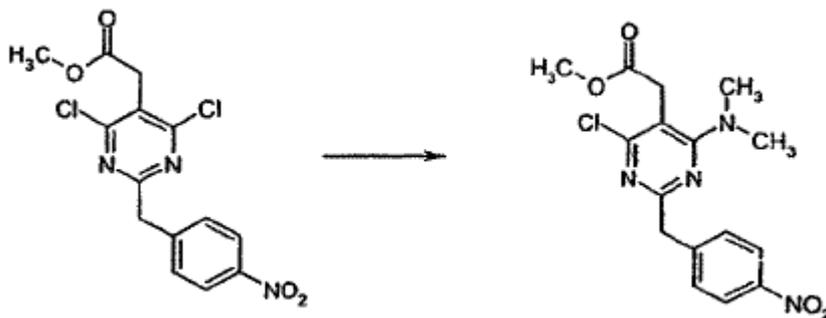


Se suspendió 4-nitrofenil acetonitrilo (81,07 g, 500 mmol) en EtOH (300 ml) y se añadió dioxano (300 ml). Una vez disueltos todos los sólidos, se burbujeó HCl seco gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, se añadió Et<sub>2</sub>O y los sólidos separados se recolectaron por succión y se enjuagaron con Et<sub>2</sub>O. Este intermedio se disolvió en EtOH saturado por NH<sub>3</sub> y la solución así obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El exceso de solvente se eliminó in vacuo para dar hidrocloreto de 2-(4-nitrofenil)etanimidamida (73,65, rendimiento 68%) como un polvo blanco.

A una mezcla de 1,1,2-etantricarboxilato de trietilo (3,51 ml, 15,30 mmol) e hidrocloreto de 2-(4-nitrofenil)etanimidamida (46,95 g, 217,72 mmol) en MeOH anhidro (300 ml) a temperatura ambiente se añadió NaOMe (38,82 g, 718,49 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento a t.a., la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se acidificó con HCl 6N, y los sólidos separados se recolectaron por succión y se enjuagaron con agua fría. El secado bajo alto vacío a 45°C durante 6 horas dio después [4,6-dihidroxi-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (56,48 g, rendimiento 81%) como un polvo blanco pálido.

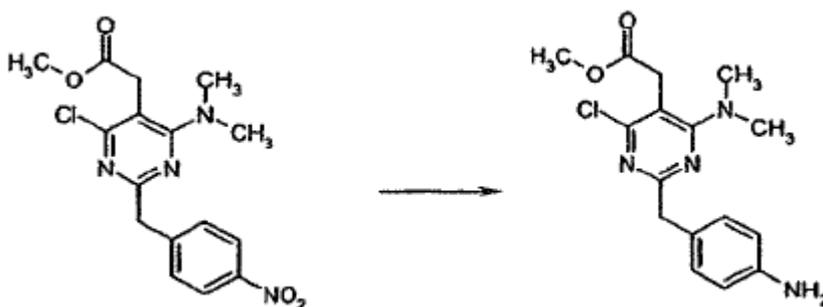
A una suspensión de [4,6-dihidroxi-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (4,12 g, 12,89 mmol) en POCl<sub>3</sub> (24 ml) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de Ar se añadió N,N-dimetilanilina (8,17 ml, 64,44 mmol) y la suspensión oscura resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se evaporó el exceso de POCl<sub>3</sub> y el residuo oscuro restante se disolvió en EtOAc. Después, esta capa orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y concentró in vacuo. El producto en bruto así obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se pasó a través de un cartucho corto de gel de sílice para dar [4,6-dicloro-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo puro (2,98 g, rendimiento 65%) como un polvo blancuzco.

##### [4-Cloro-6-(dimetilamino)-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo



5 A una solución de [4,6-dicloro-2-(4-nitrobenzyl)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,5 g, 1,40 mmol) en DMF anhidro (5 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,09 mmol) e hidrocloreuro de dimetilamina (0,126 g, 1,54 mmol). La solución resultante se agitó a 85°C durante 16 horas momento en el que la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOAc 50% en n-hexano para dar [4-cloro-6-(dimetilamino)-2-(4-nitrobenzyl)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,505 g, rendimiento 99%) como un aceite marrón.

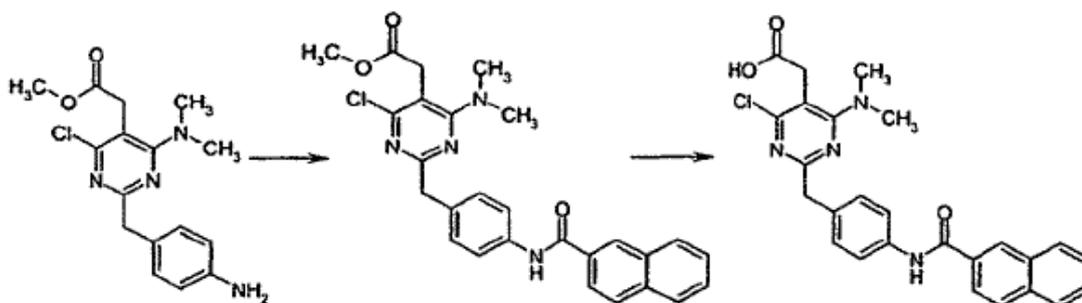
**[2-(4-Aminobenzil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo**



10 Una solución de [4-cloro-6-(dimetilamino)-2-(4-nitrobenzyl)pirimidin-5-il]acetato de metilo (1,00 g, 2,74 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se trató con Pd/C 10% (0,100 g) y la suspensión negra resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite. La evaporación del filtrado dio el producto en bruto como un aceite claro que se pasó a través de una columna corta con elución con EtOAc 40% en n-hexano a [2-(4-aminobenzil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,876 g, rendimiento 95%) como un aceite anaranjado claro que se solidificó lentamente después de reposar a temperatura ambiente.

**Ejemplo 1-1**

**Ácido {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)benzyl]pirimidin-5-il}acético**



20 A una mezcla de [2-(4-aminobenzil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,090 g, 0,30 mmol) y PyBOP (0,187 g, 0,36 mmol) en DMF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 2-naftoico (0,062 g, 0,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 hours momento en el que se añadió agua y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con HCl 0,5N, NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron

y concentraron in vacuo para dar {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo como un aceite incoloro.

5 El {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo así obtenido se disolvió en THF (1 ml) y se trató con NaOH 1N (0,5 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas momento en el que se vertió en agua. La fase acuosa separada se lavó con EtOAc y después se acidificó con HCl 1N y se retroextrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto en bruto así obtenido se disolvió en un volumen mínimo de THF al que se añadió n-hexano. El precipitado separado se recolectó por succión, se enjuagó con n-hexano, y se secó al vacío para dar ácido {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético (0,038 g, rendimiento 40%) como un polvo blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6) δ: 3,05 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,32 (d, J=8 Hz, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,75 (d, J=8 Hz, 2H), 8,00-8,10 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 12,77 (bs, 1H).

Peso molecular: 474,95

Espectrometría de masas: 475

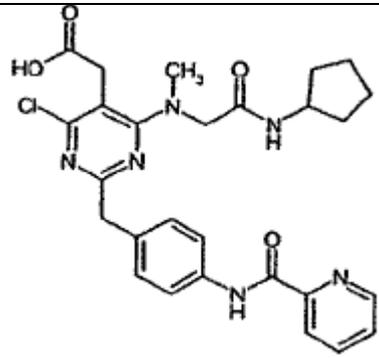
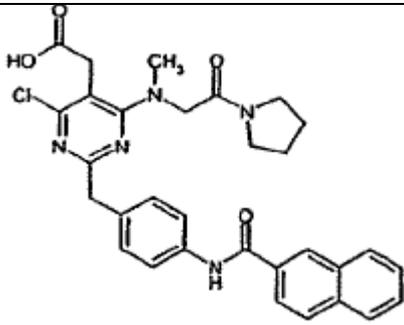
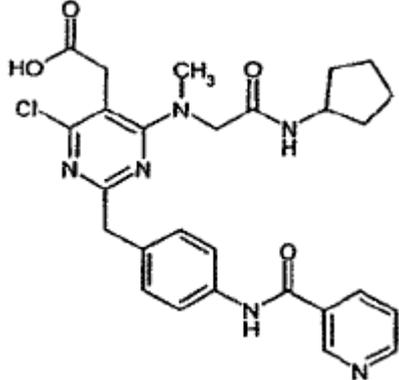
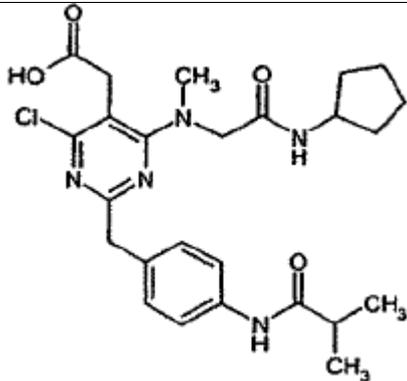
15 Punto de fusión: 188 Z°C

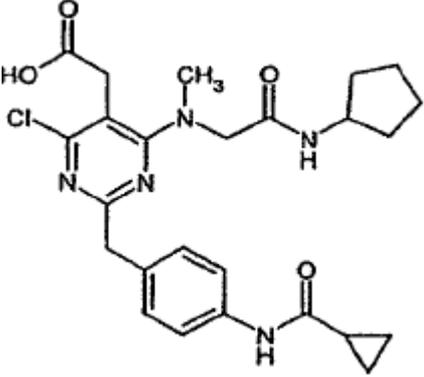
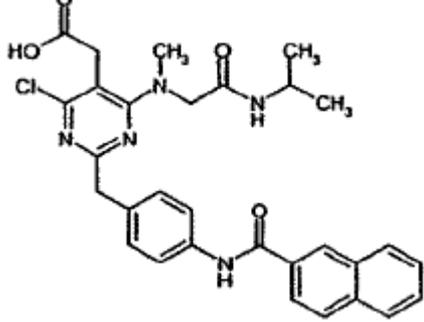
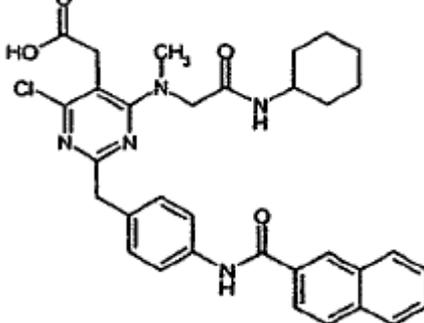
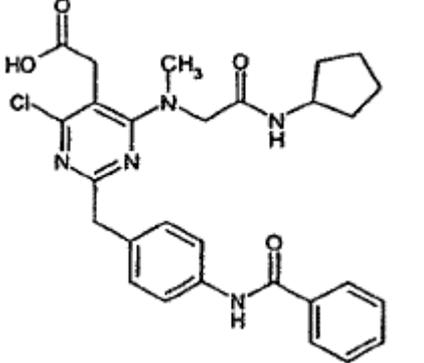
Clase de actividad: A

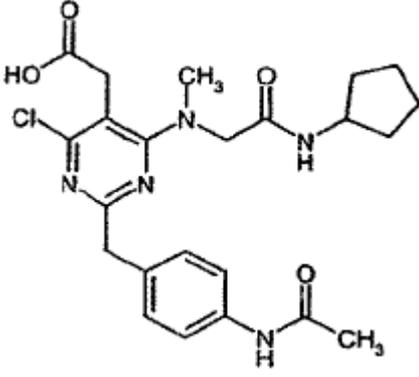
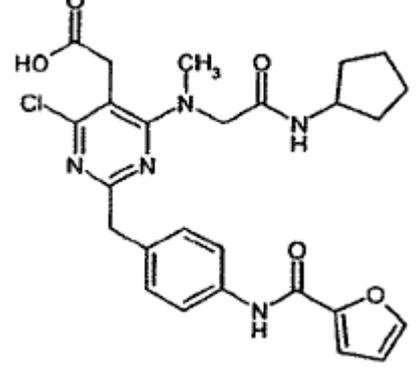
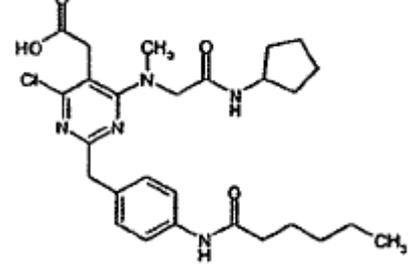
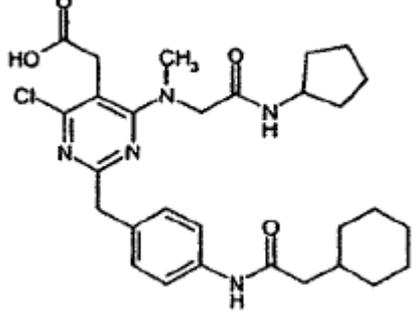
En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 1-2 a 1-68 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 1.

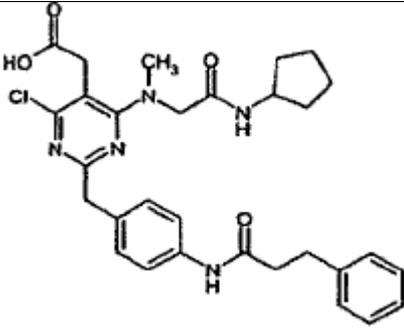
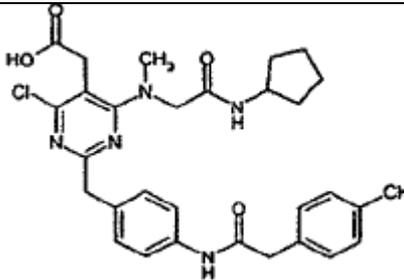
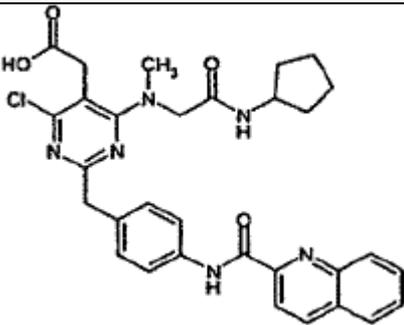
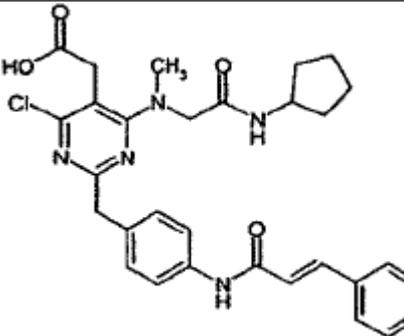
20

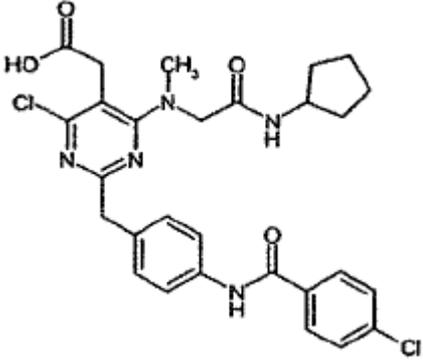
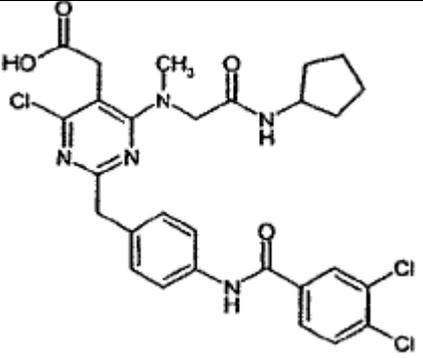
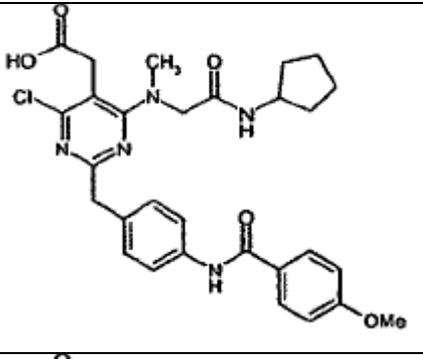
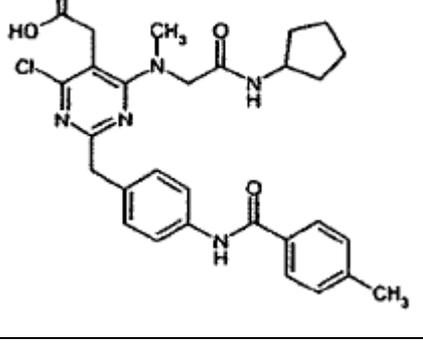
Tabla 1

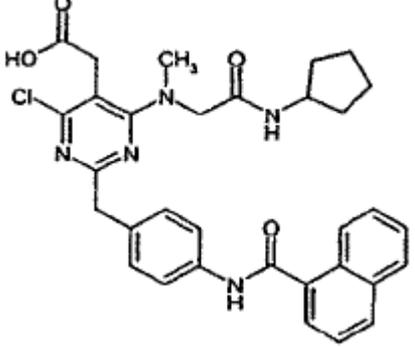
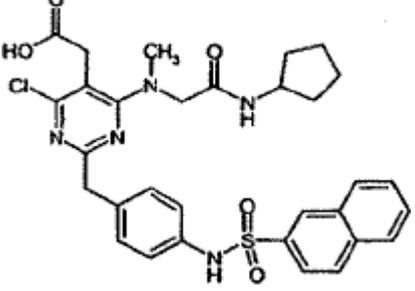
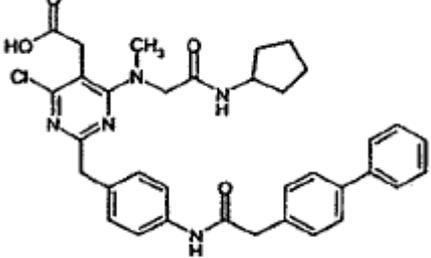
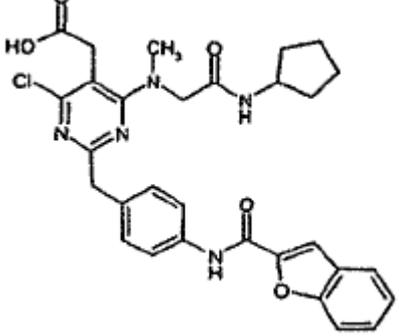
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-2		537,02	536	537	>135 Z	D
1-3		572,07	571	572	177 Z	A
1-4		537,02	536	537	>174 Z	D
1-5		502,02	501	502	>142 Z	D

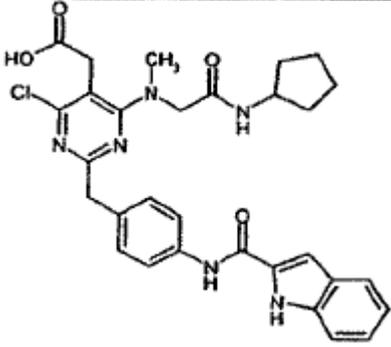
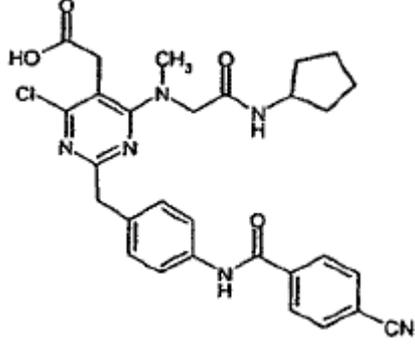
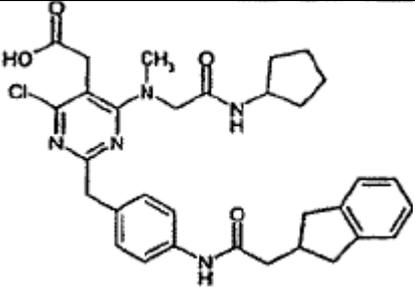
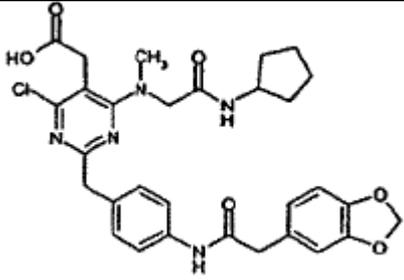
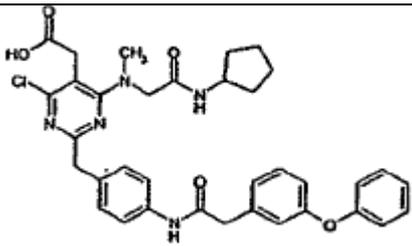
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-6		500,00	499	500	>146 Z	D
1-7		560,06	559	560	181 Z	A
1-8		600,12	599	600	134 Z	A
1-9		536,04	535	536	>140 Z	B

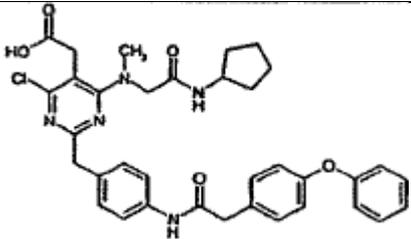
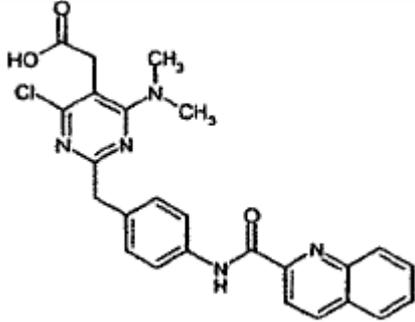
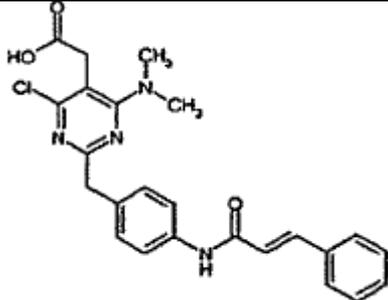
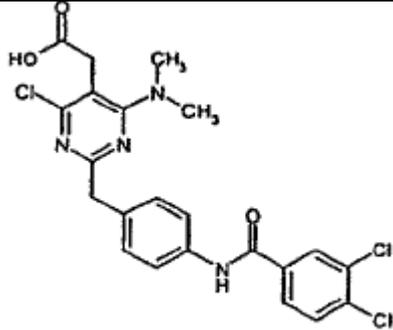
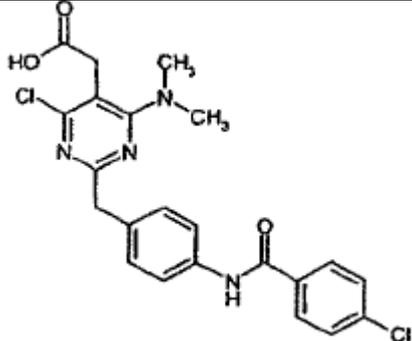
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-10		473,96	473	474	>118 Z	D
1-11		526,00	525	526	>119 Z	C
1-12		530,07	529	530	>100 Z	C
1-13		556,11	555	556	>149 Z	B

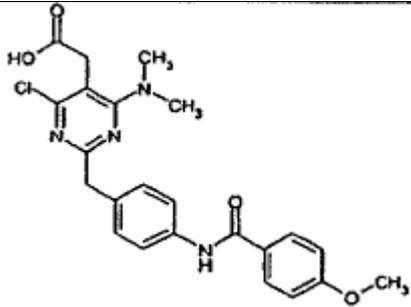
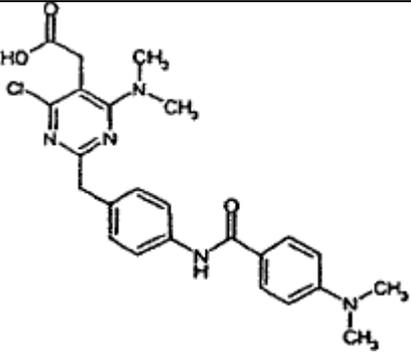
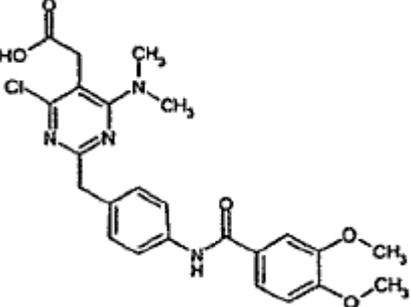
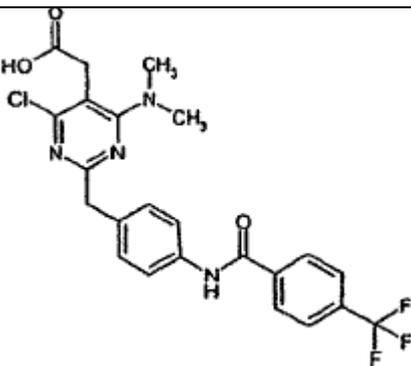
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-14		564,09	563	564	>139 Z	A
1-15		564,09	563	564	>116 Z	B
1-16		587,08	586	587	137 Z	A
1-17		562,07	561	562	142 Z	A

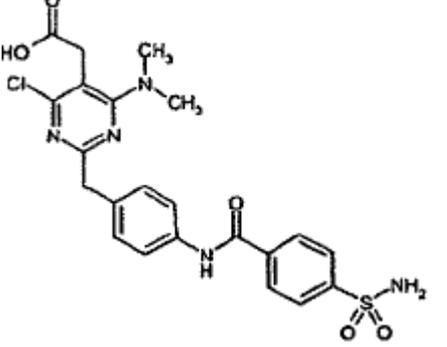
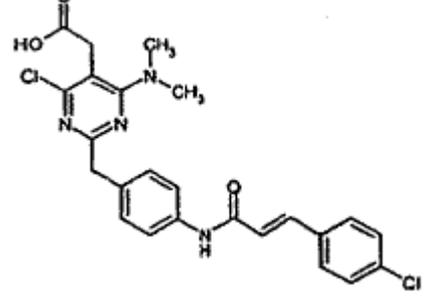
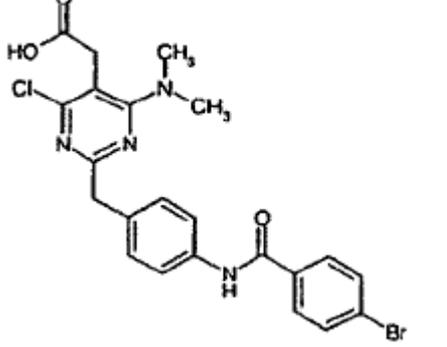
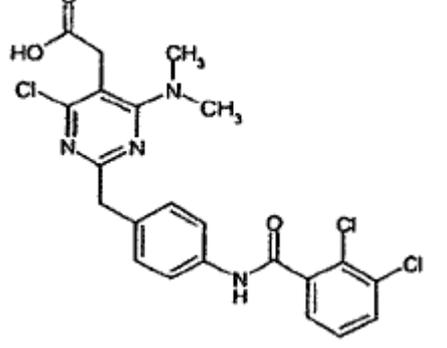
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-18		570,48	569	570	143 Z	A
1-19		604,93	603	604	144 Z	A
1-20		566,06	565	566	104 Z	A
1-21		550,06	549	550	125 Z	A

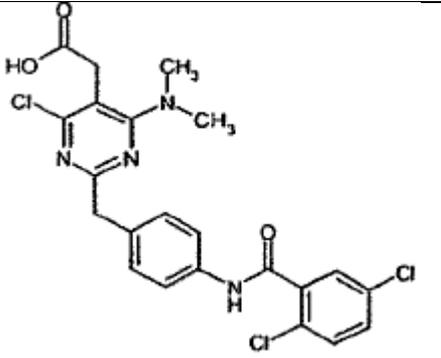
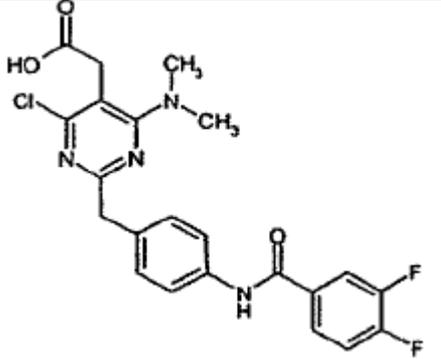
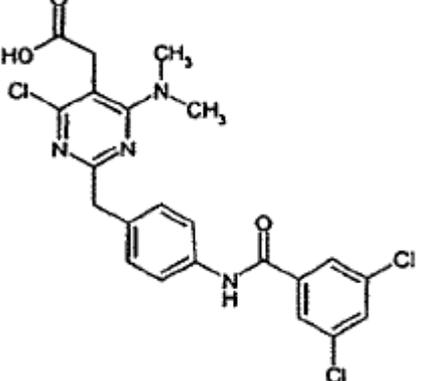
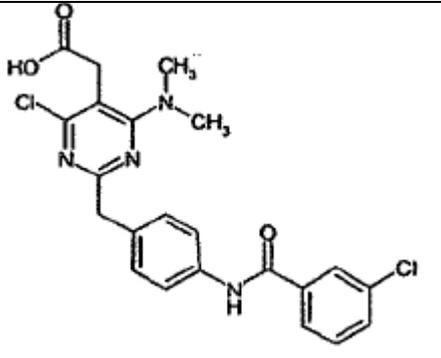
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-22		586,10	585	586	136 Z	B
1-23		622,15	621,00	622,00	116 Z	D
1-24		626,16	625,00	626,00	124 Z	C
1-25		576,06	575	576	118 Z	A

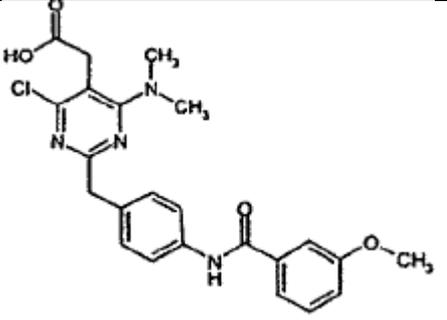
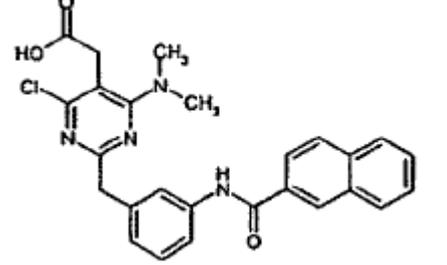
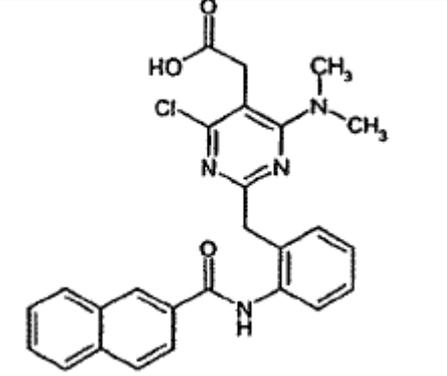
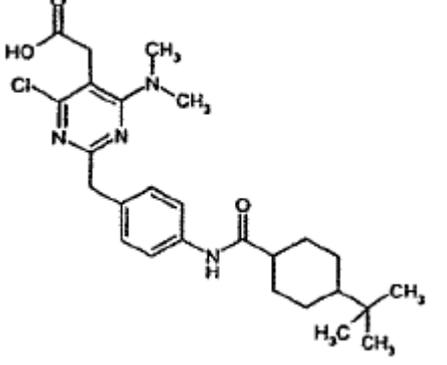
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-26		575,07	574	575	146 Z	A
1-27		561,05	560,00	561,00	101	A
1-28		590,13	589	590	>110 Z	A
1-29		594,07	593	594	>120 Z	C
1-30		642,16	641	642	>118 Z	A

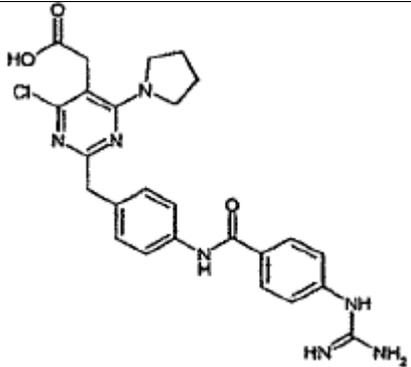
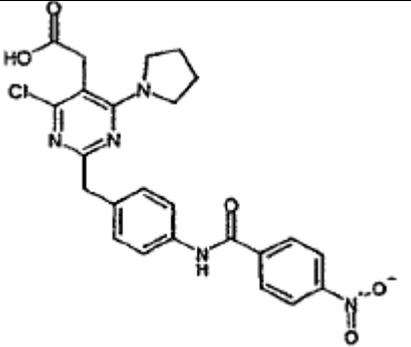
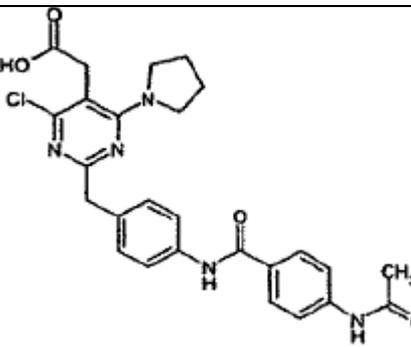
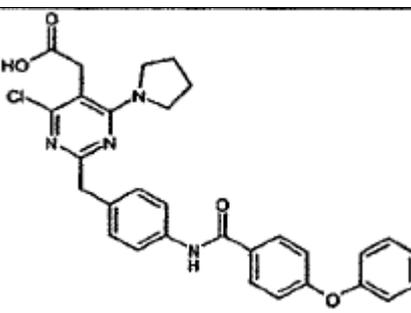
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-31		642,16	641	642	>123 Z	B
1-32		475,94	475	476	135-142	A
1-33		450,93	450	451	>160 Z	A
1-34		493,78	492	493	>168 Z	A
1-35		459,34	458	459	>166 Z	A

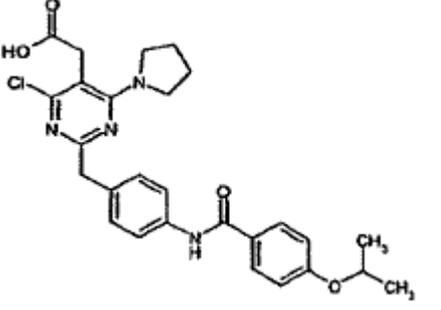
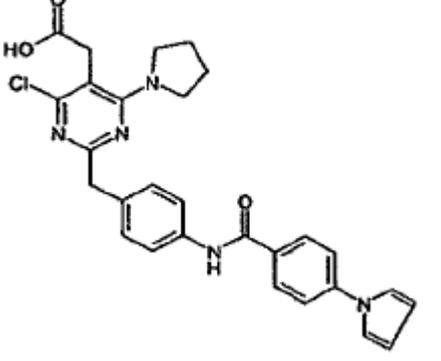
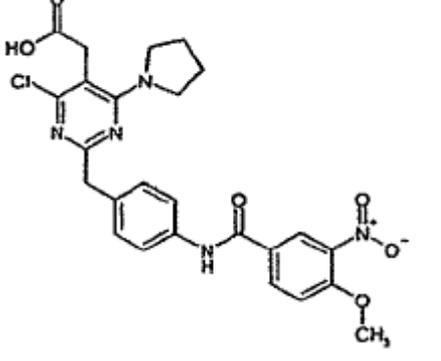
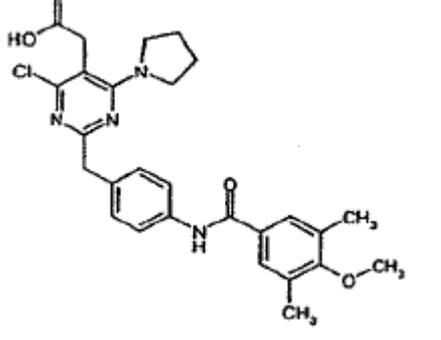
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-36		454,92	454	455	>130 Z	A
1-37		467,96	467	468	>111 Z	A
1-38		484,94	484	485	>95 Z	B
1-39		492,89	492	493	>150 Z	A

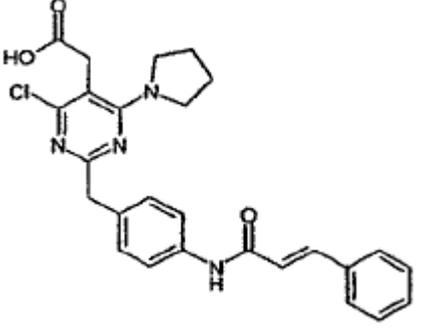
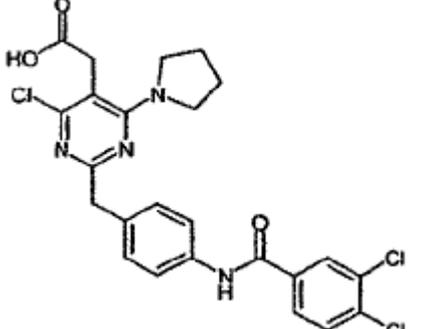
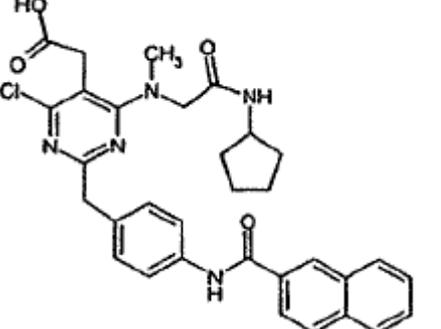
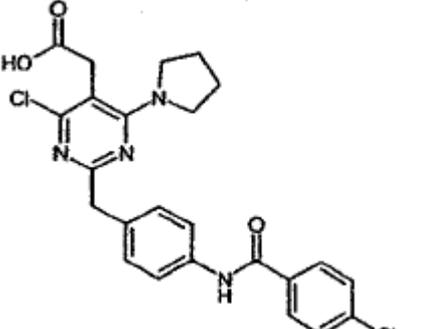
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-40		503,97	503	504	aceite	C
1-41		485,37	484	485	117 Z	A
1-42		503,79	503	504	100 Z	A
1-43		493,78	492,00	493,00	101 Z	C

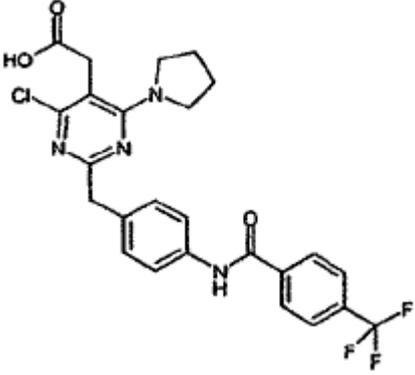
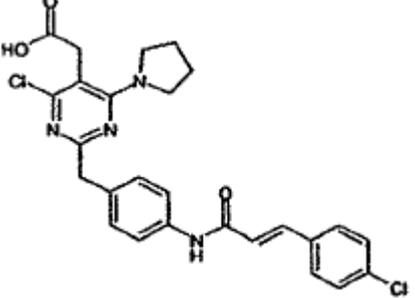
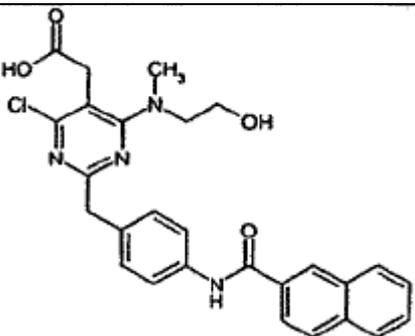
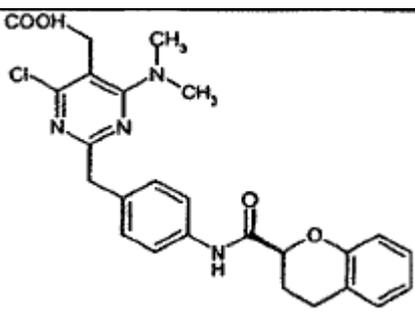
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-44		493,78	492	493	96 Z	A
1-45		460,87	460	461	>94 Z	A
1-46		493,78	492	493	>99 Z	A
1-47		459,34	458	459	>108 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-48		454,92	454	455	>75	A
1-49		474,95	474	475	186	B
1-50		474,95	474	475	295 Z	D
1-51		487,05	486	487	104 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-52		507,98	507	508	176	D
1-53		495,93	495	496	134 Z	B
1-54		507,98	507,00	508,00	189 Z	B
1-55		543,03	542	543	160	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-56		509,01	508	509	156 Z	A
1-57		516,00	515	516	217 Z	A
1-58		525,95	525	526	118	A
1-59		509,01	508	509	115 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-60		476,97	476	477	120 Z	A
1-61		519,82	518	519	129 Z	A
1-62		586,10	585	586	>176 Z	A
1-63		485,37	484	485	173 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-64		518,93	518	519	162	A
1-65		511,41	510	511	188-190	A
1-66		504,98	504	505	140 Z	A
1-67		480,96	480	481	>120 Z	A

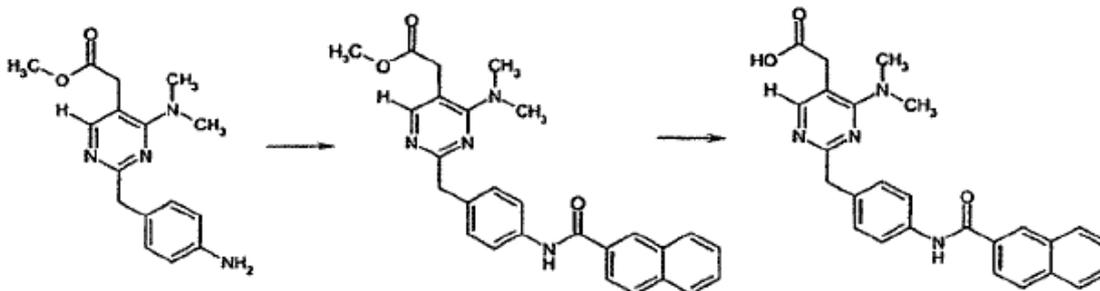
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
1-68		518,93	518	519	>199 Z	A

### [2-(4-Aminobencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo

5 Una suspensión de [4-cloro-6-(dimetilamino)-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (3,00 g, 8,22 mmol) y acetato de potasio (2,42 g, 24,7 mmol) en metanol (3,0 ml) se trató con Pd/C 10% (1,00 g). La suspensión negra resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas y después se filtró sobre Celite. El residuo se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró a sequedad antes de particionarse entre EtOAc y agua. La capa orgánica separada se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró in vacuo. Después, la purificación cromatográfica (gel de sílice, MeOH 1% en CHCl<sub>3</sub>) del producto en bruto así obtenido dio [2-(4-aminobencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (2,40 g, rendimiento 97%) como un aceite marrón.

#### Ejemplo 2-1

#### Ácido {4-(Dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético



15 Una solución que contenía [2-(4-aminobencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,090 g, 0,30 mmol) y PyBOP (0,187 g, 0,36 mmol) en DMF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente se trató con ácido 2-naftoico (0,062 g, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 antes de la disolución con agua. La mezcla de reacción así inactivada se extrajo con EtOAc y los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con HCl 0,5N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y concentraron a sequedad para dar el producto en bruto de {4-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo.

20 El {4-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo así obtenido se disolvió en THF (6 ml) y se trató con NaOH 1N (3 ml). La mezcla de reacción bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se añadió Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica se extrajo por el uso de un sifón y la capa acuosa restante se neutralizó con HCl 6N. Los sólidos separados se recolectaron por succión, se trituraron con éter de diisopropilo, y se filtraron para dar ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético (0,047 g, rendimiento 36%).

25 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3,04 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,32 (d, J=9 Hz, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,73 (d, J=9 Hz, 2H), 7,97 (s, 1 H), 8,00-8,09 (m, 4H), 10,35 (s, 1 H), 12,54 (s, 1H).

Peso molecular: 440.51

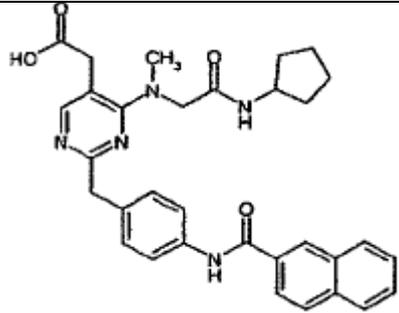
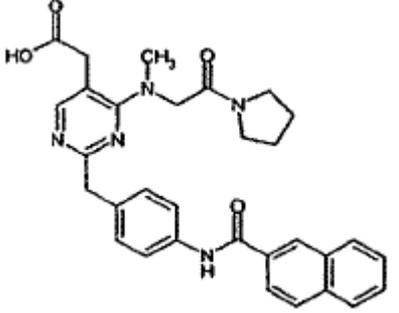
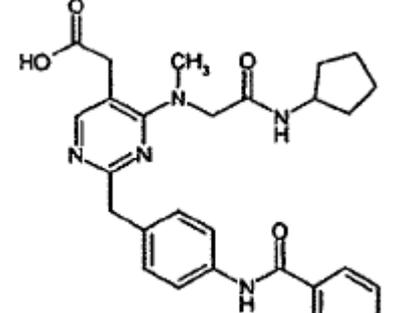
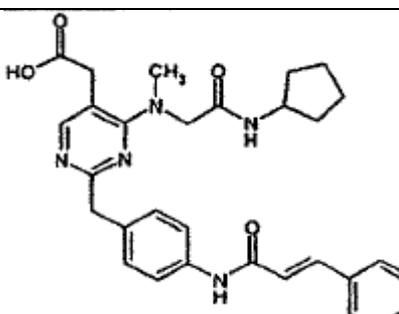
Espectrometría de masas: 441

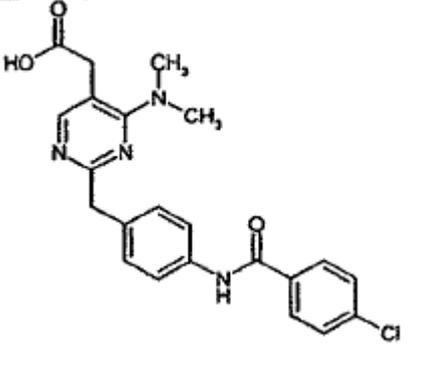
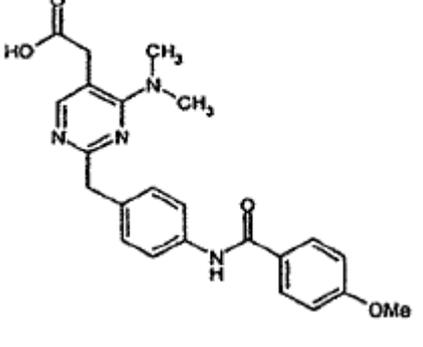
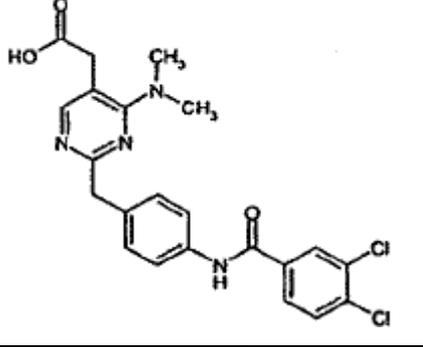
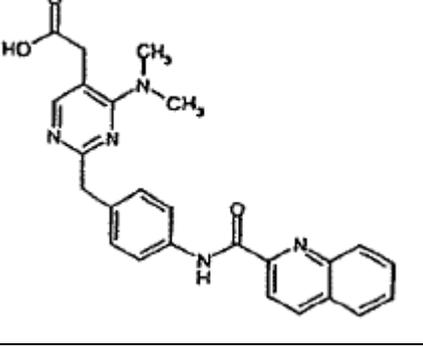
Punto de fusión: 210°C

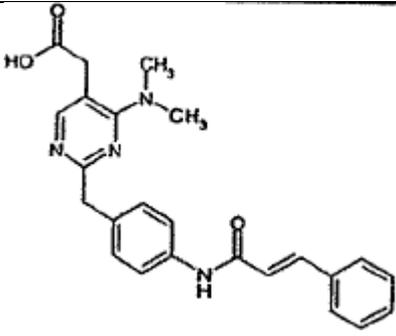
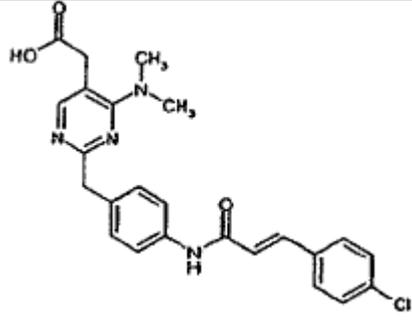
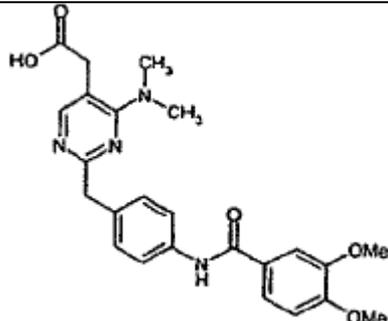
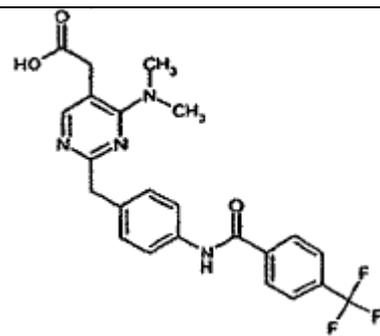
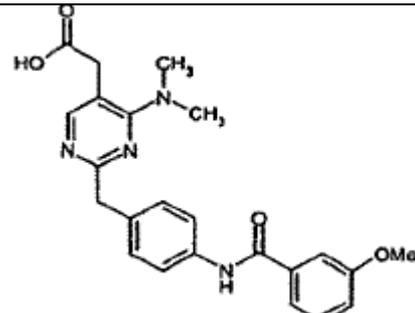
30 Clase de actividad: A

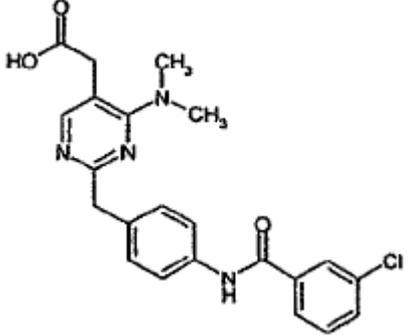
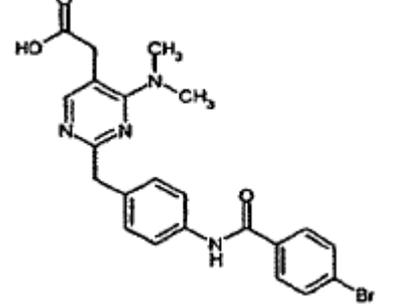
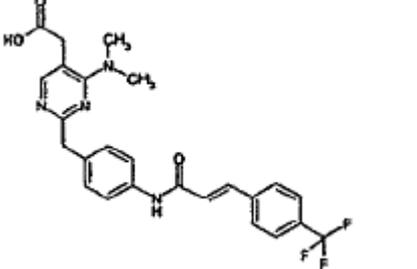
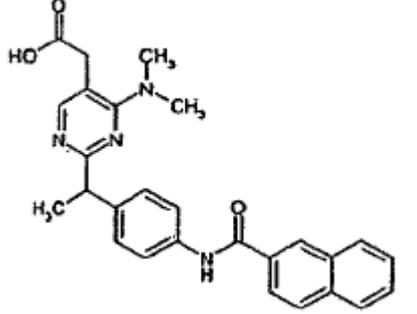
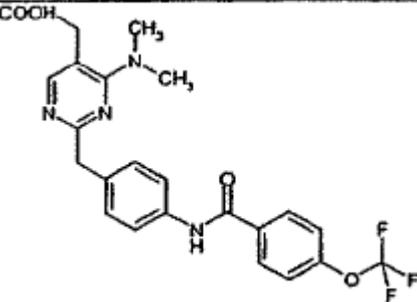
En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 2-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 2-2 a 2-36 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 2.

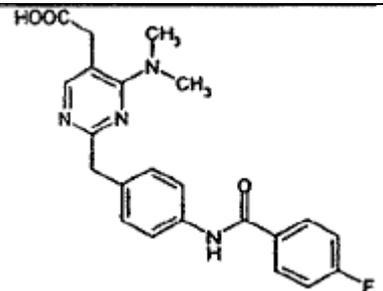
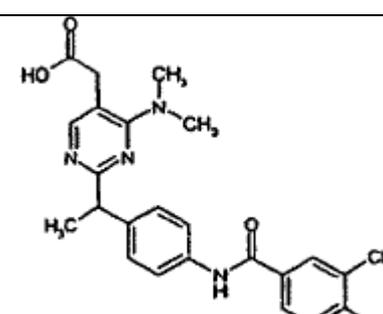
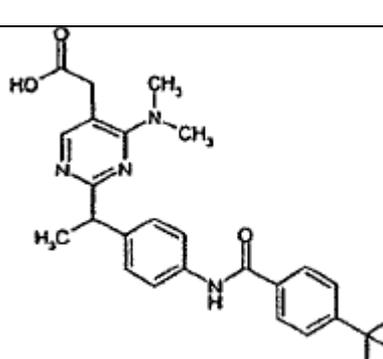
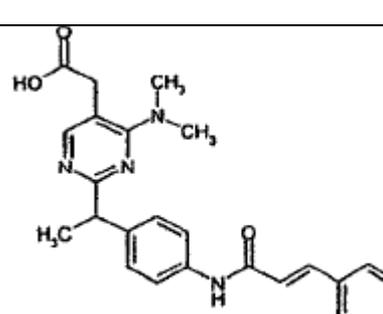
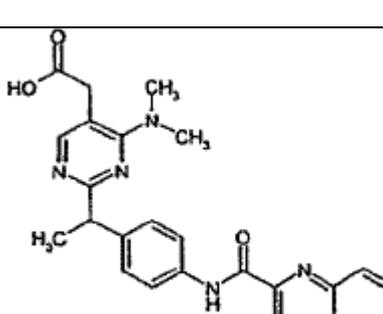
Tabla 2

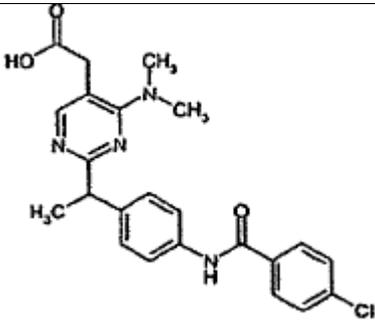
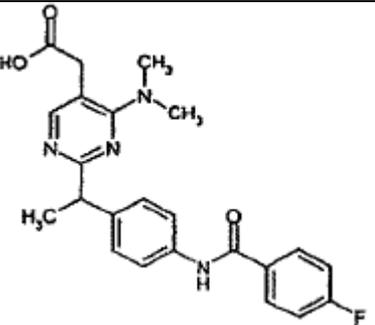
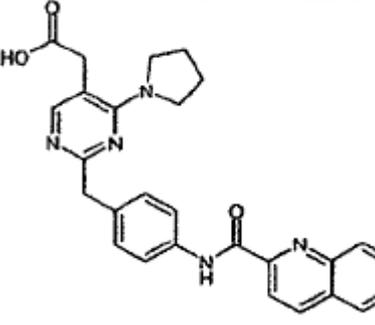
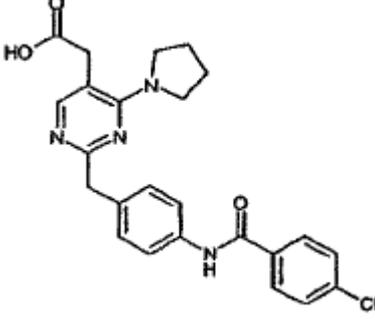
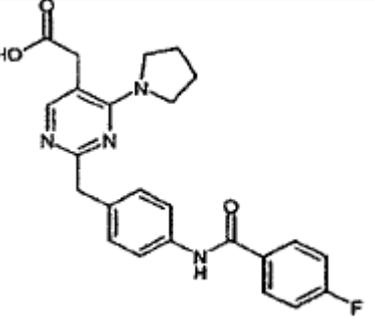
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-2		551,64	551	552	287 Z	A
2-3		537,62	537	538	201 Z	A
2-4		501,59	501	502	212 Z	B
2-5		527,63	527	528	209 Z	A

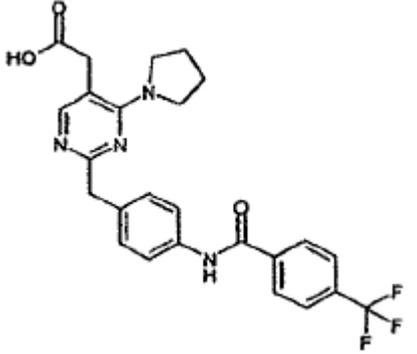
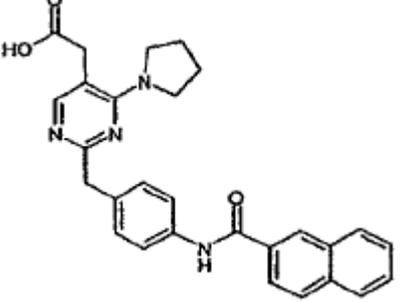
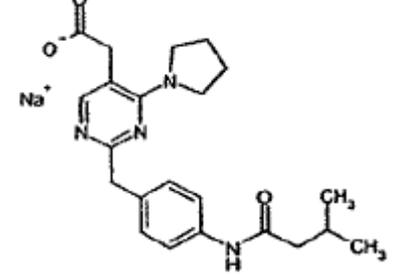
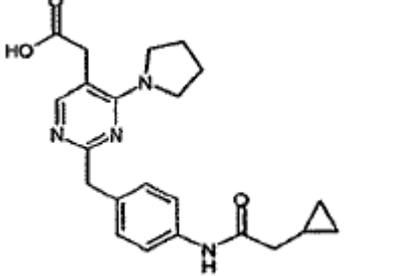
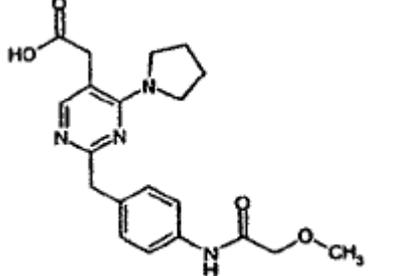
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-6		424,89	524	525	147	A
2-7		420,47	420	421	111	A
2-8		459,34	458	459	140	A
2-9		441,49	441	442	136-144	B

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-10		416,48	416	417	135-140	A
2-11		450,93	450	451	136-140	A
2-12		450,50	450	451	106-110	C
2-13		458,44	458	459	149-153	A
2-14		420,47	420	421	94 Z	B

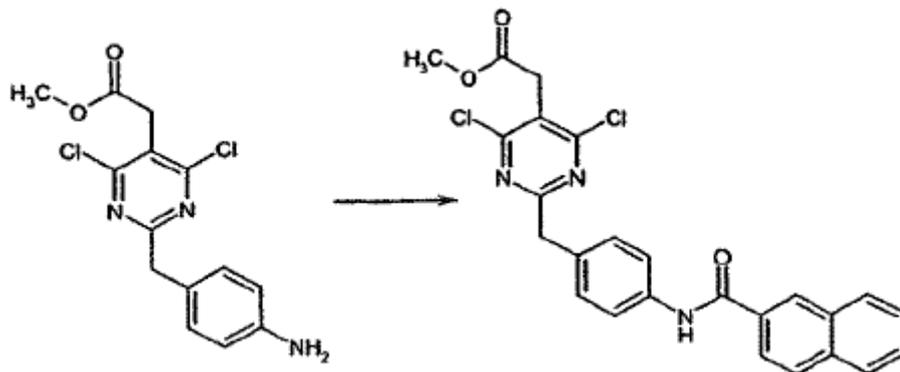
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-15		424,89	424	425	111-113	B
2-16		469,34	469	470	220 Z	A
2-17		484,48	484	485	>178 Z	A
2-18		454,53	454	455	>128 Z	A
2-19		474,44	474	475	>238 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-20		408,44	408	409	>136 Z	B
2-21		473,36	472	473	137-140	A
2-22		472,47	472	473	151-154	A
2-23		430,51	430	431	150-153	A
2-24		455,52	455	456	120-123	B

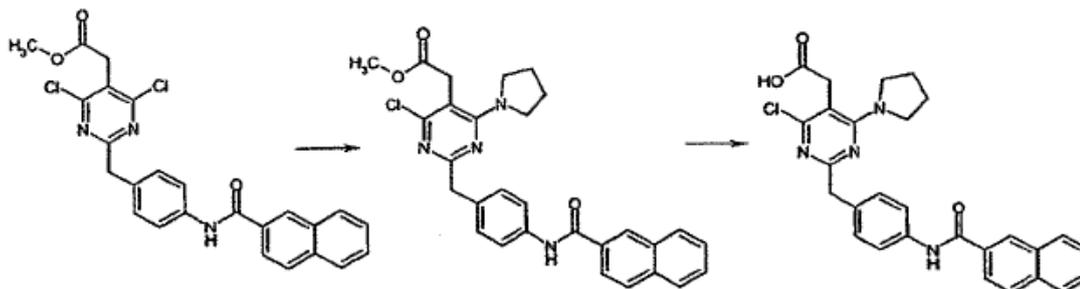
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-25		438,92	438	439	131-134	A
2-26		422,46	422	423	114-117	A
2-27		467,53	467	468	221-224 Z	A
2-28		450,93	450	451	151-153	A
2-29		434,47	434	435	143-145	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
2-30		484,48	484	485	156-158 Z	A
2-31		466,54	466	467	150-151	A
2-32		418,48	396	397	148-150	B
2-33		394,48	394	395	145-148 Z	C
2-34		384,44	384	385	102-105	D



**{4,6-Dicloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acetato de metilo**

Una mezcla de [2-(4aminobencil)-4,6-dicloropirimidin-5-il]acetato de metilo (0,073 g, 0,23 mmol), ácido 2-naftoico (0,048 g, 0,028 mmol), y WSCI (0,049 g, 0,026 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar durante 10 horas. Después, se introdujo EtOAc (80 ml) y la fase orgánica se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró in vacuo. El producto en bruto así obtenido como un aceite anaranjado claro se trituró con éter de diisopropilo y los sólidos separados se recolectaron por succión para dar {4,6-dicloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,090 g, rendimiento 78%) como un polvo blanco.

**Ejemplo 3-1****Ácido {4-cloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]-6-pirrolidin-1-il}pirimidin-5-il}acético**

Una mezcla de {4,6-dicloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,100 g, 0,21 mmol), pirrolidina (0,019 ml, 0,23 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,109 ml, 0,62 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el residuo restante se disolvió en EtOAc. Esta solución orgánica se lavó secuencialmente con HCl 1N, agua, y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró in vacuo. Después, la purificación por TLC preparativa dio {4-cloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]-6-pirrolidin-1-il}pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,100 g, rendimiento 95%) como un polvo blanco.

Una solución de {4-cloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]-6-pirrolidin-1-il}pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,085 g, 0,17 mmol) en THF (3 ml) se trató con NaOH 1N (13 ml) y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas. Después, se añadió Et<sub>2</sub>O y la capa orgánica se extrajo por el uso de un sifón. La capa acuosa restante se enfrió a 0°C y se acidificó con HCl 6N. Los sólidos separados se recolectaron por succión y se enjuagaron con agua. El secado bajo alto vacío a 45°C durante 5 horas dio ácido {4-cloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]-6-pirrolidin-1-il}pirimidin-5-il}acético (0,050 g, rendimiento 56%) como un polvo blancuzco.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,86 (bs, 4H), 3,59 (bs, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,32 (d, J=9 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,96-8,13 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 12,72 (s, 1H).

Peso molecular: 500,99

Espectrometría de masas: 501

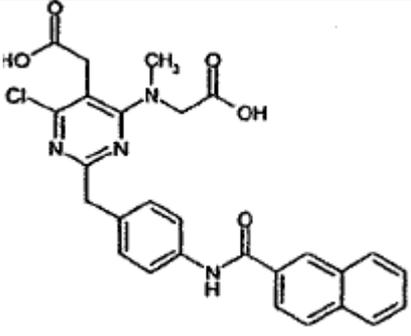
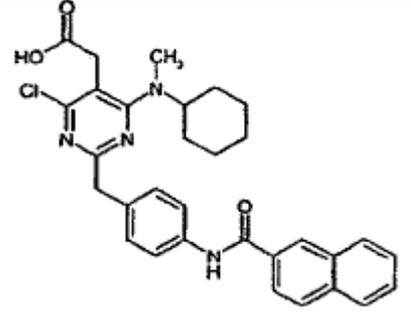
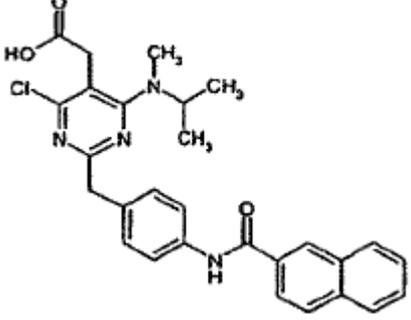
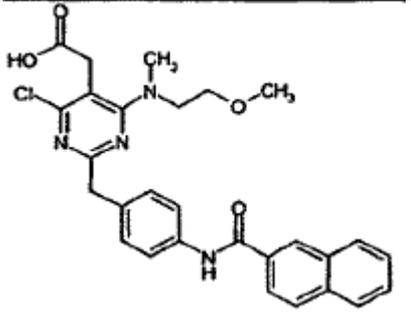
Punto de fusión: 196 Z°C

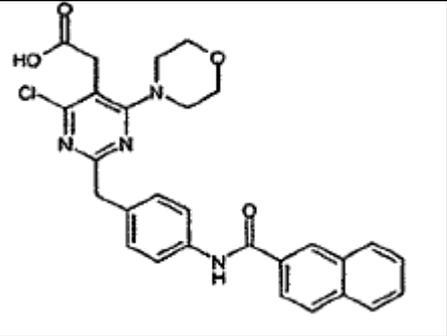
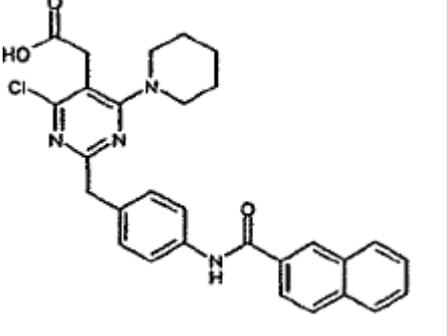
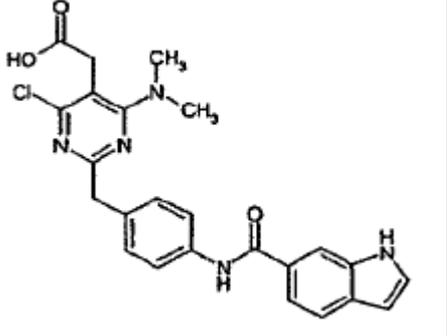
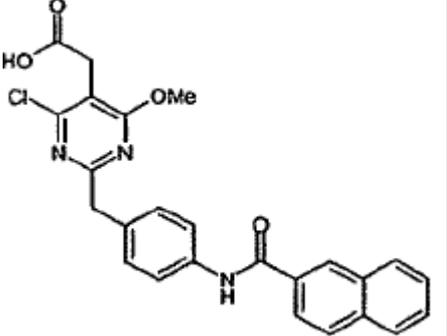
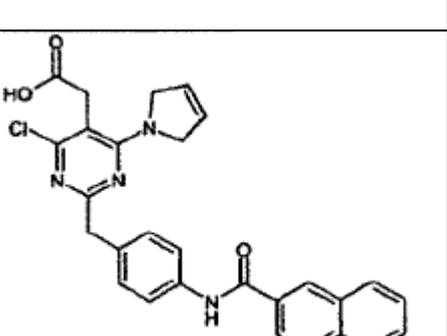
Clase de actividad: A

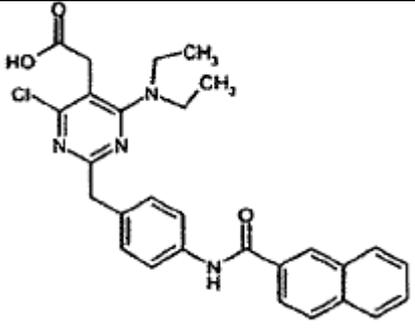
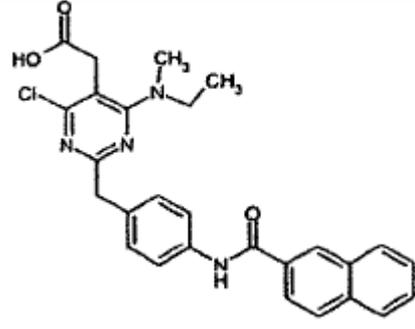
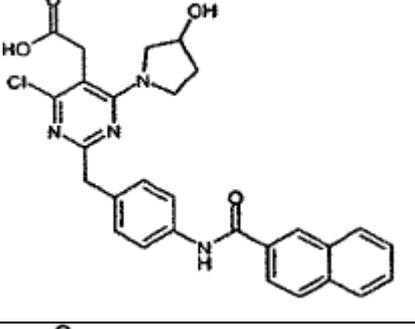
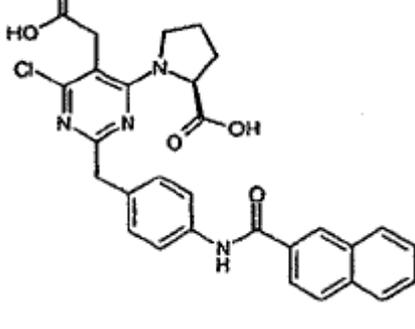
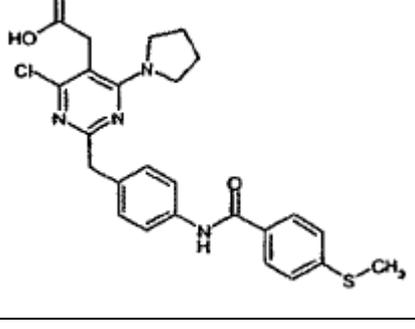
En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 3-2 a 3-16

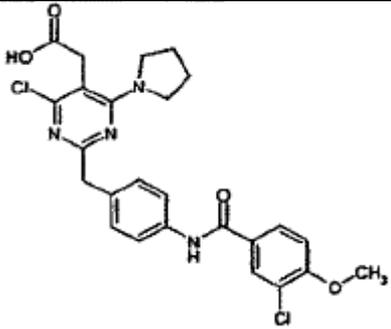
de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 3.

Tabla 3

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
3-2		518,96	518	519	176 Z	B
3-3		543,07	542	543	185 Z	A
3-4		503,01	502	503	132 Z	A
3-5		519,00	518	519	144	A

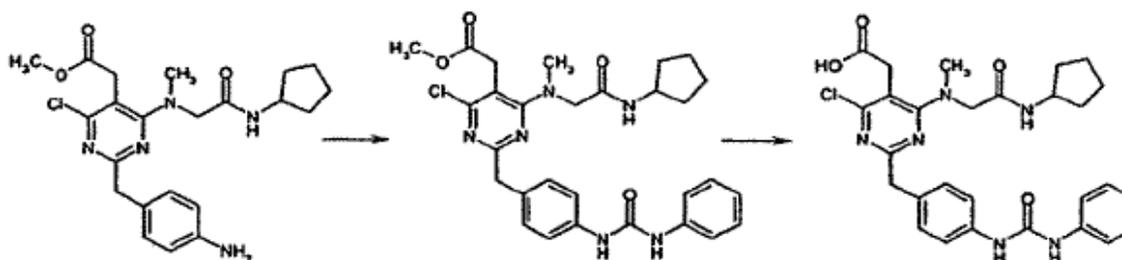
3-6		516,99	516	517	172 Z	A
3-7		515,02	514	515	157 Z	A
3-8		463,93	463	464	>165 Z	A
3-9		461,91	461	462	201 Z	A
3-10		498,97	498	499	>146 Z	A

3-11		503,01	502	503	>90 Z	B
3-12		488,98	488	489	>125 Z	A
3-13		516,99	516	517	>202 Z	A
3-14		545,00	544	545	>174 Z	B
3-15		497,02	496	497	157 Z	A

3-16		515,40	514	515	108 Z	A
------	---	--------	-----	-----	-------	---

## Ejemplo 4-1

Ácido {2-[4-[(anilincarbonil)amino]bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil) amino] pirimidin-5-il}acetático



5

Una solución de {2-[4-(aminobencil)-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,050 g, 0,11 mmol) en DMF (2 ml) se trató con isocianato de fenilo (0,02 ml, 0,20 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 8% y salmuera, se secó sobre anhídrido Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró in vacuo. El producto en bruto así obtenido se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y éter de diisopropilo para dar {2-[4-[(anilincarbonil)amino]bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,055 g, rendimiento 87%) como un polvo blanco.

10

A una solución de {2-[4-[(anilincarbonil)amino]bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentil-amino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,047 g, 0,083 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaOH 1N (1,5 ml) y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O y la capa orgánica separada se extrajo por el uso de un sifón. La capa acuosa restante se acidificó con HCl 6N y los sólidos separados se recolectaron por succión y se enjuagaron con agua y éter de diisopropilo. El secado bajo alto vacío durante 5 horas dio {2-[4-[(anilincarbonil)amino]bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,026 g, rendimiento 56%) como un polvo blanco.

15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,26-1,82 (m, 8H), 3,08 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 4,00-4,18 (m, 1H), 6,95 (t, J=7 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9 Hz, 2H), 7,27 (t, J=8 Hz, 2H), 7,35 (d, J=9 Hz, 2H), 7,43 (d, J=8 Hz, 2H), 7,94 (d, J=7 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5 Hz, 2H), 12,76 (bs, 1 H).

20

Peso molecular: 551,05

Espectrometría de masas: 551

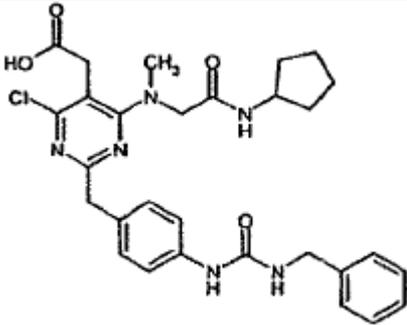
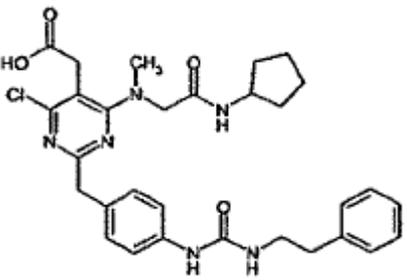
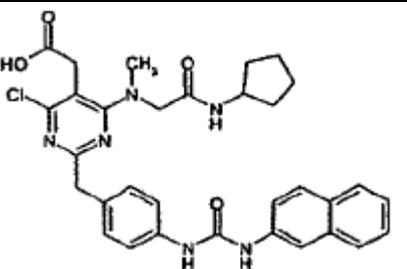
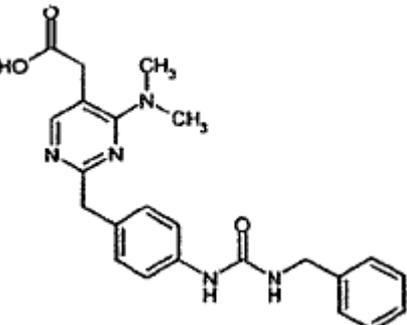
25

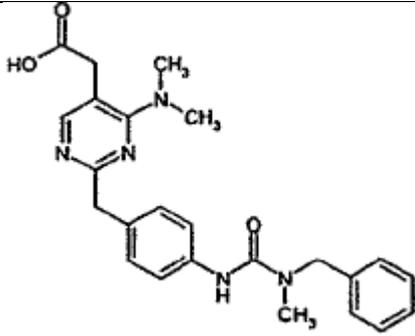
Punto de fusión: > 153 Z°C

Clase de actividad: B

En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 4-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 4-2 a 4-4 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 4.

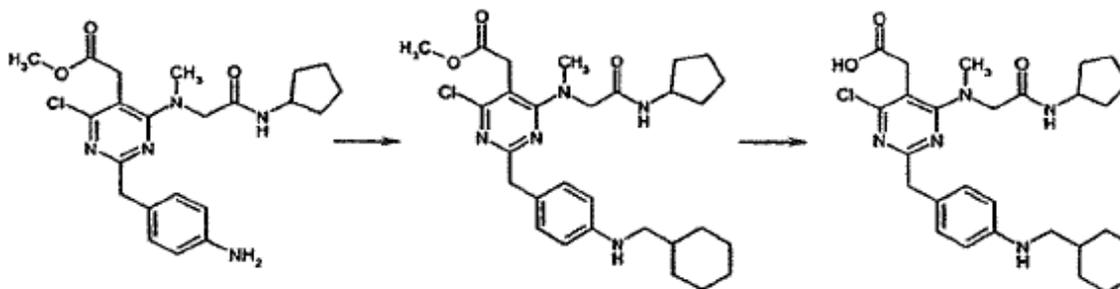
Tabla 4

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
4-2		565,08	564	565	>134Z	B
4-3		579,10	578	579	>146Z	B
4-4		601,11	600	601	>165Z	B
4-5		419,49	220Z	419	420	B

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
4-6		433,51	88-90	433	434	C

## Ejemplo 5-1

Ácido {4-cloro-2-{4-[(ciclohexilmetil)amino]bencil}-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acético



5

Una mezcla de {2-(4-aminobencil)-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,150 g, 0,336 mmol), ciclohexancarbaldehído (0,042 g, 0,370 mmol), ácido acético (0,019 ml, 0,336 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,107 g, 0,505 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente. Después, se añadió agua y la mezcla se neutralizó con NaOH 1N seguido por la extracción con diclorometano. Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto en bruto así obtenido se sometió a cromatografía por TLC preparativa para dar {4-cloro-2-{4-[(ciclohexilmetil)amino]bencil}-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,092 g, rendimiento 51%) como un sólido amorfo.

Una solución de {4-cloro-2-{4-[(ciclohexilmetil)amino]bencil}-6-[[2-(ciclopentil-amino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,083 g, 0,15 mmol) en THF (5 ml) se trató con NaOH 1N (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la neutralización con HCl 6N, la mezcla de reacción inactivada se evaporó a sequedad y el residuo restante se disolvió con EtOH. Las sales inorgánicas insolubles se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró in vacuo. El producto en bruto así obtenido se purificó con TLC preparativa con elución con EtOH 15% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar ácido {4-cloro-2-{4-[(ciclohexilmetil)amino]bencil}-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]-pirimidin-5-il}acético (0,023 g, rendimiento 28%) como un aceite claro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85-1,32 (m, 4H), 1,48-1,95 (m, 15H), 2,80-3,05 (m, 7H), 3,73 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 6,51 (d, J=9 Hz, 2H), 6,69 (d, J=7 Hz, 1H), 7,13 (d, J=7 Hz, 2H).

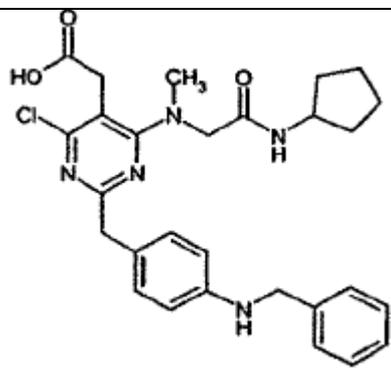
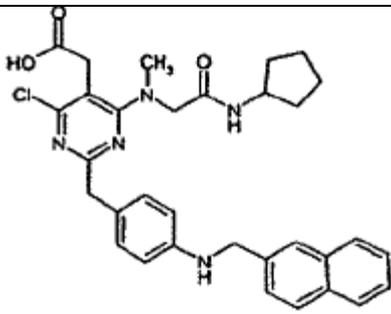
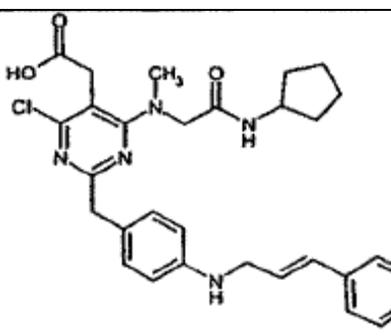
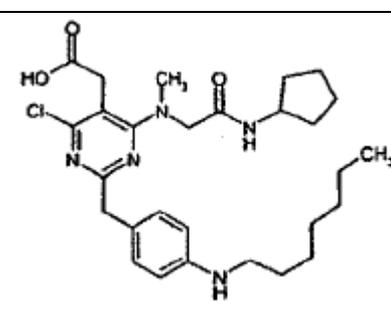
Peso molecular: 528.10

Espectrometría de masas: 528

Clase de actividad: D

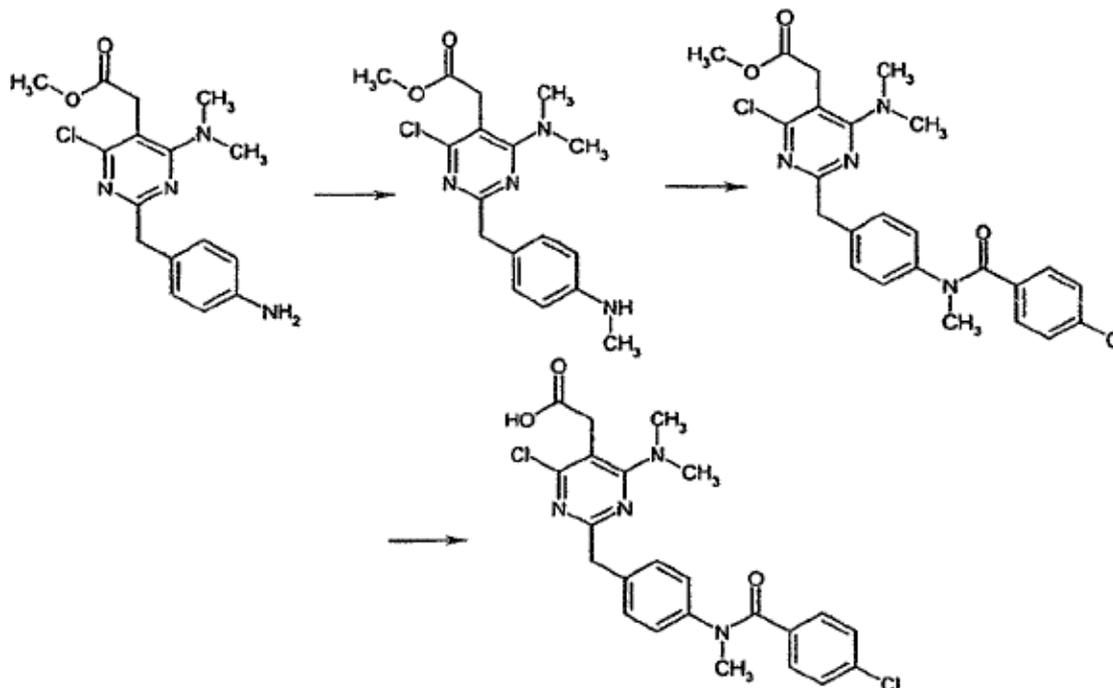
En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 5-2 a 5-5 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
5-2		522,05	521	522	>70	D
5-3		572,11	571	572	>96	C
5-4		548,09	547	548	aceite	C
5-5		530,12	529	530	aceite	D

## Ejemplo 6-1

## Ácido [4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil}-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético



5 A anhídrido acético (0,48 ml, 5,13 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de Ar se añadió ácido fórmico (0,24 ml, 6,31 mmol) gota a gota seguido por el calentamiento de la mezcla a 60°C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió THF (1 ml) seguido por una solución de [2-(4-aminobencil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,660 g, 1,97 mmol) en THF (1 ml). Después, ésta se agitó durante 3 horas y se concentró a sequedad. El residuo restante se disolvió en THF y se enfrió a 0°C seguido por la adición gota a gota de complejo de borano-sulfuro de dimetilo hasta que cese la efervescencia vigorosa. La mezcla se calentó a reflujo cuidadosamente durante 14 horas y después se enfrió a 0°C. Se añadió metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por la adición de HCl concentrado a pH ~5 y la agitación continuo durante otros 30 minutos. El disolvente se evaporó in vacuo, el residuo restante se acidificó con agua y NaOH 1N, y la capa acuosa extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron a sequedad para dar el producto en bruto que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con acetona 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(metilamino)bencil]pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,260 g, rendimiento 38%) como un aceite amarillo pálido.

10 Una solución de {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(metilamino)bencil]pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,080 g, 0,23 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,043 g, 0,32 mmol), trietilamina (0,11 ml, 0,80 mmol), y ácido 4-clorobenzoico (0,043 g, 0,28 mmol) se trató con WSCI (0,066 g, 0,34 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó secuencialmente con HCl 0,5N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y concentró a sequedad para dar el producto en bruto de [4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil}-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo.

15 Este [4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil}-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo bruto se disolvió en THF (3 ml) y se trató con NaOH 1N (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se extrajo por el uso de un sifón. La capa acuosa restante se acidificó con HCl 6N a pH ~5 y los sólidos separados se recolectaron por succión y se enjuagaron con agua y éter de diisopropilo. El secado bajo alto vacío a temperatura ambiente durante 4 horas dio después ácido [4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil}-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético (0,029 g, rendimiento 27%) como un polvo amarillo pálido.

20 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,50 (s, 3H), 2,98 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 7,10 (d, J=9 Hz, 2H), 7,20 (d, J=9 Hz, 2H), 7,20-7,27 (bs, 4H), 12,77 (bs, 1H).

Peso molecular: 473,36

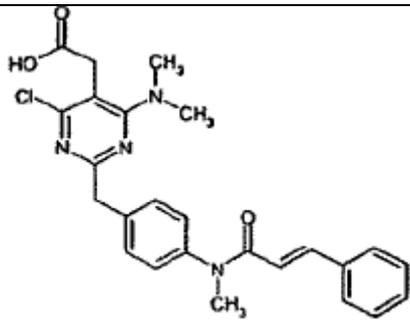
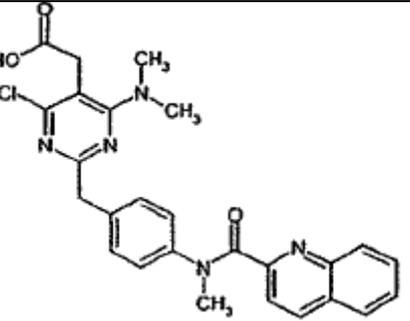
20 Espectrometría de masas: 473

Punto de fusión: >68 Z°C

Clase de actividad: C

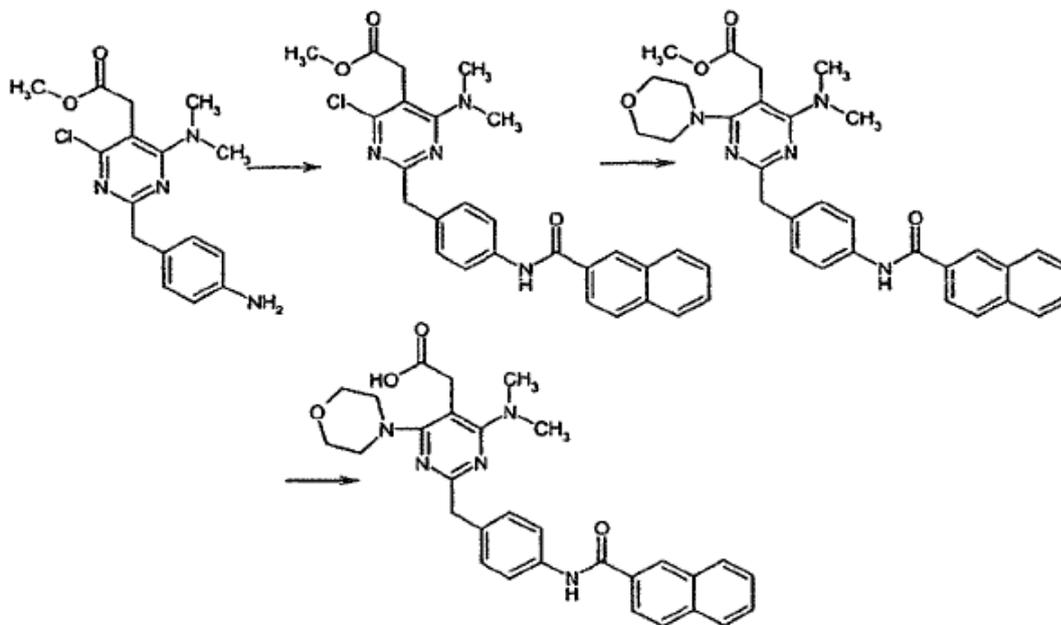
- 5 En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 6-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 6-2 a 6-3 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 6.

Tabla 6

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
6-2		464,96	464	465	80Z	D
6-3		489,97	489	490	>78Z	D

## Ejemplo 7-1

## Ácido {4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético



5 A una mezcla de [2-(4-aminobencil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,090 g, 0,30 mmol) y PyBOP (0,187 g, 0,36 mmol) en DMF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 2-naftoico (0,062 g, 0,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas momento en el que se añadió agua y la fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con HCl 0,5N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo para dar {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo como un aceite incoloro.

10 Una mezcla de {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,094 g, 0,19 mmol) y morfolina (0,048 ml, 0,55 mmol) en DMPU (2 ml) se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 15 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron secuencialmente con HCl 1N, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto en bruto así obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOAc 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar {4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,096 g, rendimiento 95%) como un aceite.

20 Una solución de {4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,096 g, 0,18 mmol) en MeOH (2 ml) a temperatura ambiente se trató con NaOH 1N (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron a presión reducida y la capa acuosa restante se lavó con Et<sub>2</sub>O y se acidificó con HCl 1N. Los sólidos separados se recolectaron por succión, se enjuagaron con agua, y se secaron al vacío para dar ácido {4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético (0,059 g, rendimiento 64%) como un sólido blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,90 (s, 6H), 3,17 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 7,34 (d, J=9 Hz, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,72 (d, J=9 Hz, 2H), 7,99-8,10 (m, 4H), 8,56 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 12,20 (bs, 1H)

Peso molecular: 525.61

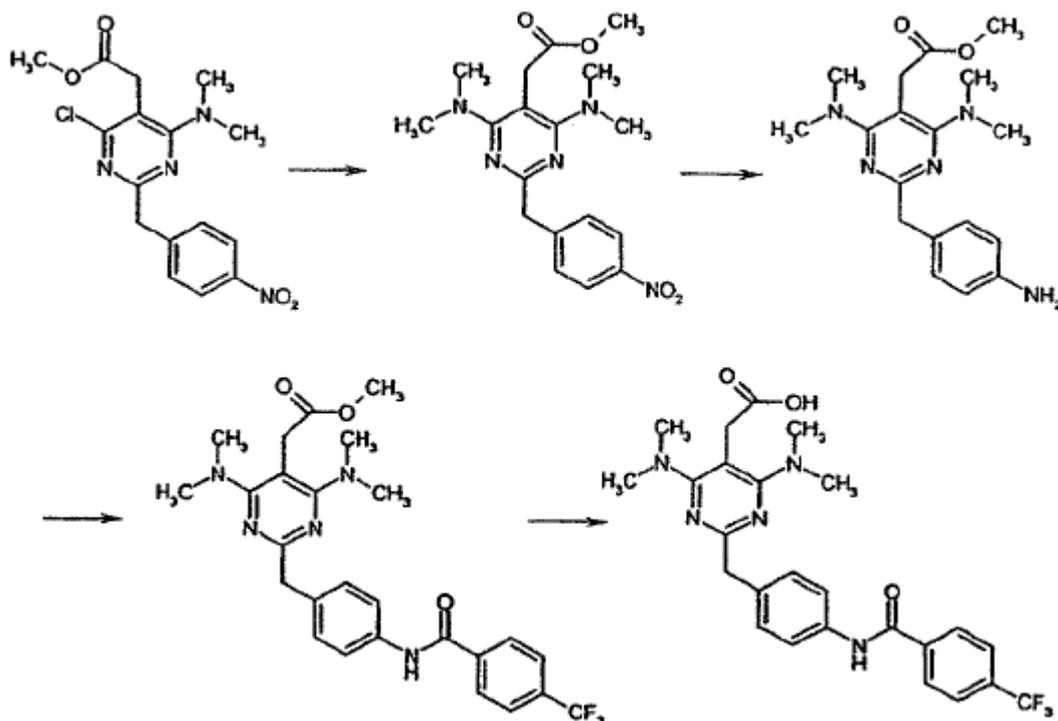
Espectrometría de masas: 526

Punto de fusión: 218 Z°C

30 Clase de actividad: 13

## Ejemplo 7-2

## Ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético



5 Una mezcla de [4-cloro-6-(dimetilamino)-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (7,75 g, 21,25 mmol), cloruro de dimetilamonio (5,20 g, 63,74 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (10,98 g, 84,98 mmol) en DMPU (50 ml) se calentó a 150°C en un tubo sellado durante 15 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla oscura se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y concentraron para dar el producto en bruto como un aceite oscuro. La purificación cromatográfica de este producto en bruto sobre gel de sílice con elución con acetato de etilo 25% en n-hexano que contenía trietilamina 0,1% dio [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (5,44 g, 69%) como un aceite de color rojo.

15 Una solución de [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (5,00 g, 13,39 mmol) en metanol (150 ml) se trató con paladio sobre carbón (P/d 10%, 0,50 g) y la suspensión negra resultante se agitó bajo una capa de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró in vacuo para dar [2-(4-aminobencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (4,53 g, 98%).

20 Una solución de [2-(4-aminobencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (4,00 g, 11,65 mmol) en diclorometano (120 ml) se trató con cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo (2,92 g, 13,98 mmol) y trietilamina (3,54 g, 34,94 mmol). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua y cloroformo y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo para dar el producto en bruto como un sólido de color amarillo que se recristalizó a partir de metanol para dar [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (4,34 g, 73%) como un sólido blanco.

25 Una solución de [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (4,34 g, 8,42 mmol) en tetrahidrofurano 20% en metanol (100 ml) se trató con solución de hidróxido de sodio 1N (25 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas y después los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria al vacío. La solución acuosa restante se lavó con éter de dietilo y después se neutralizó con ácido hidroclórico 1N a 0°C. El precipitado separado se recolectó por succión y se enjuagó con agua fría. La recristalización a partir de metanol dio después ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil)pirimidin-5-il]acético (3,86 g, 81%) como agujas incoloras.

30 RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,29 (s, 12H), 3,44 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d,

J= 8,2 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 10,28 (s, 1 H), 12,02 (s, 1 H).

Peso molecular: 501,51

Espectrometría de masas: 502 (M+H)<sup>+</sup>

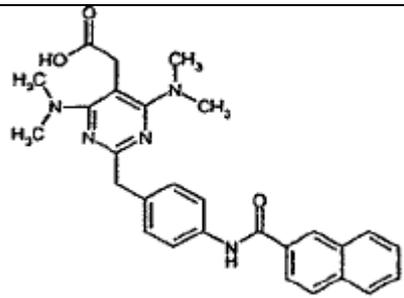
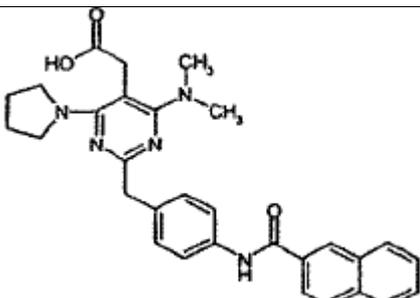
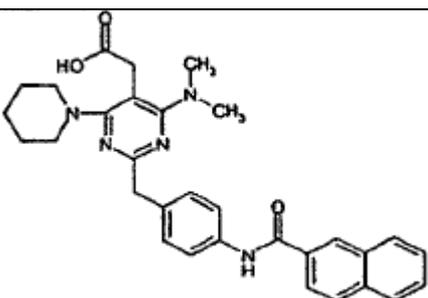
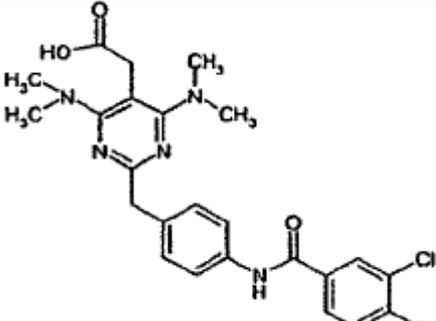
Punto de fusión: 200 Z°C

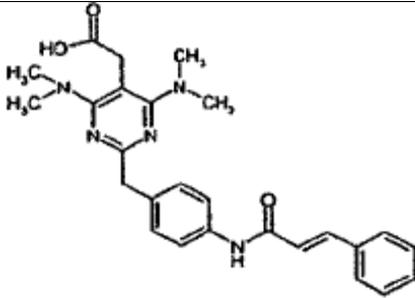
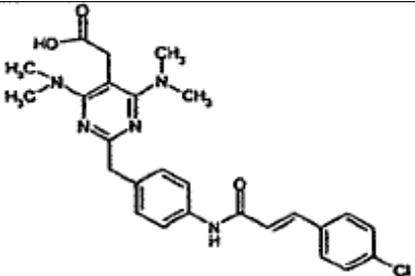
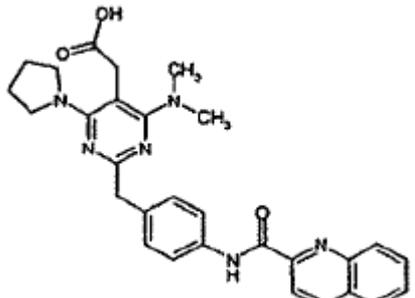
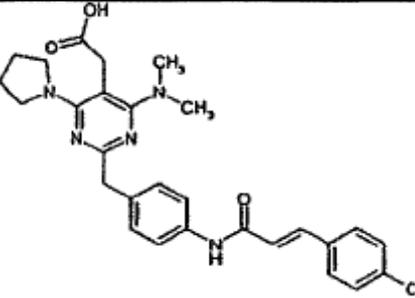
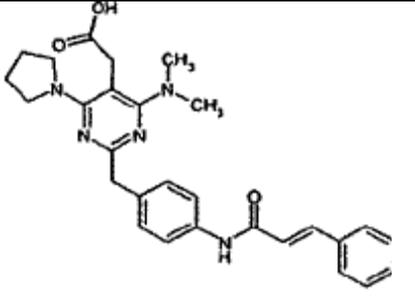
5

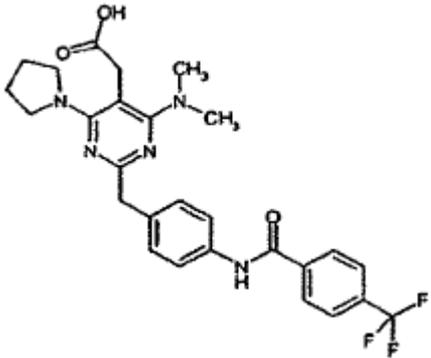
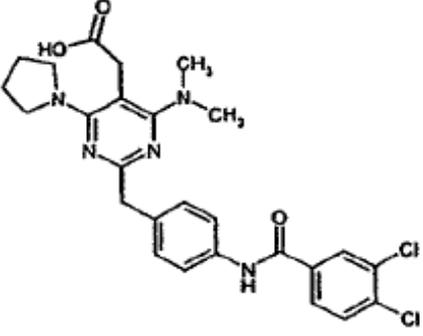
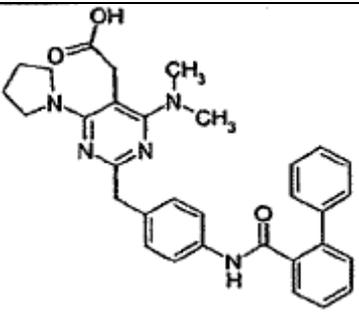
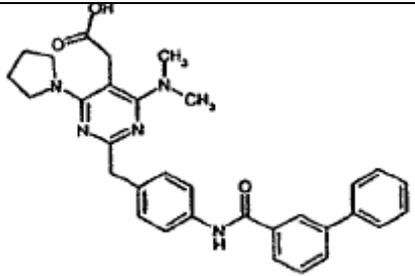
Clase de actividad: A

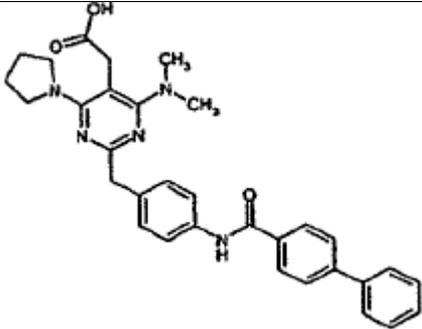
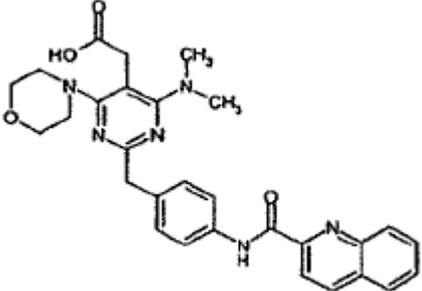
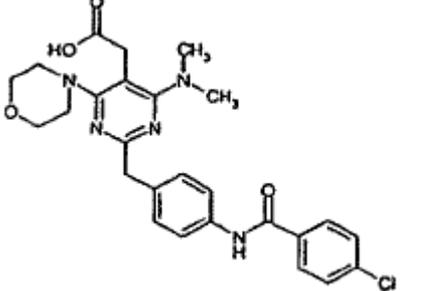
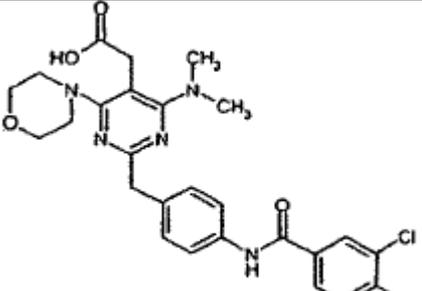
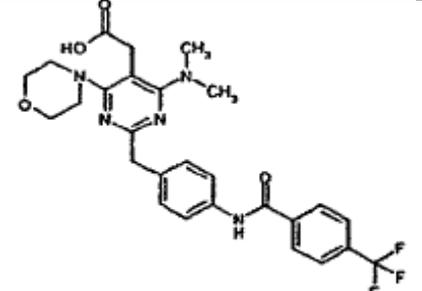
En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 7-1 o Ejemplo 7-2, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 7-3 a 7-30 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 7.

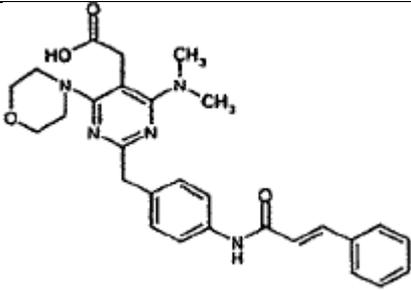
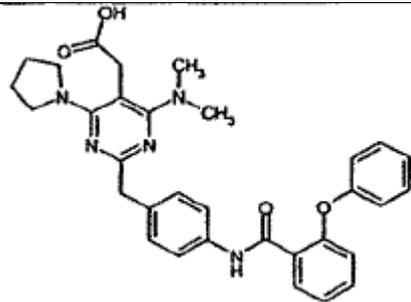
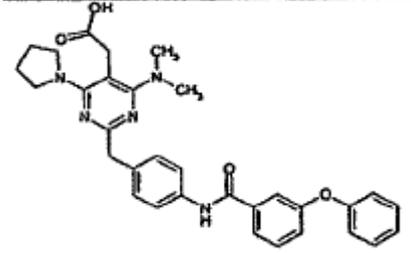
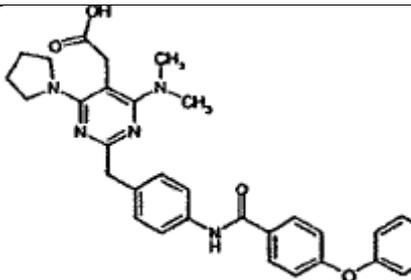
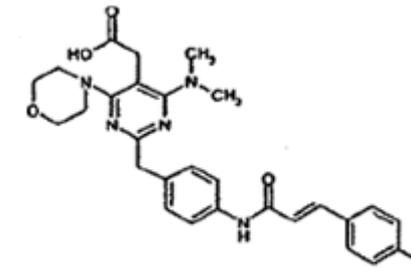
Tabla 7

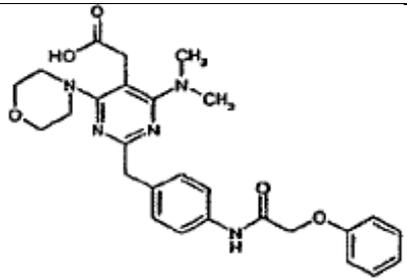
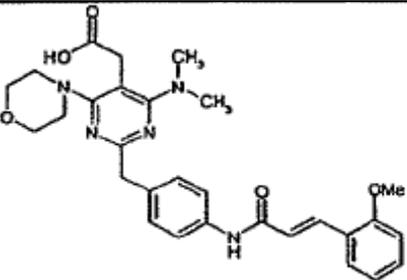
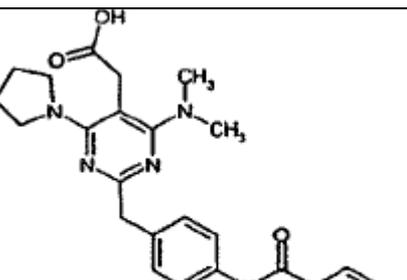
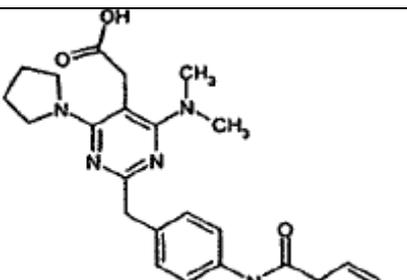
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-3		483,58	483	484	200 Z	B
7-4		509,61	509	510	154 Z	B
7-5		523,64	523	524	149 Z	B
7-6		502,40	501	502	193 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-7		459,55	459	460	172 Z	A
7-8		494,00	493	494	162	A
7-9		510,60	510	511	131-133	C
7-10		520,04	520	521	146-149	A
7-11		485,59	485	486	151-153	B

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-12		527,55	527	528	144-147	B
7-13		528,44	528	529	150-152	C
7-14		535,65	535	536	132-134	D
7-15		535,65	535	536	147-149	B

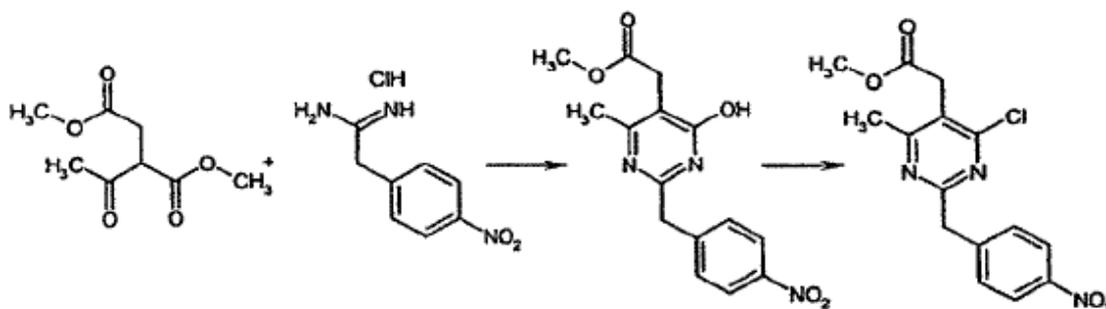
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-16		535,65	535	536	224-226	B
7-17		526,60	526	527	205-207	D
7-18		510,00	509	510	216-218 Z	C
7-19		544,44	543	544	196-198	B
7-20		543,55	543	544	212-213 Z	B

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-21		501,59	501	502	129-132	B
7-22		551,65	551	552	192-194	D
7-23		551,65	551	552	123-125	B
7-24		551,65	551	552	137-140	A
7-25		531,62	531	532	192-195 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-26		505,58	505	506	172-175	D
7-27		531,62	531	532	125-128	A
7-28		477,54	477	478	132-135	C
7-29		494,00	493	494	140-142	B

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
7-30		493,54	493	494	197-198	C

**[4-Cloro-6-metil-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo**

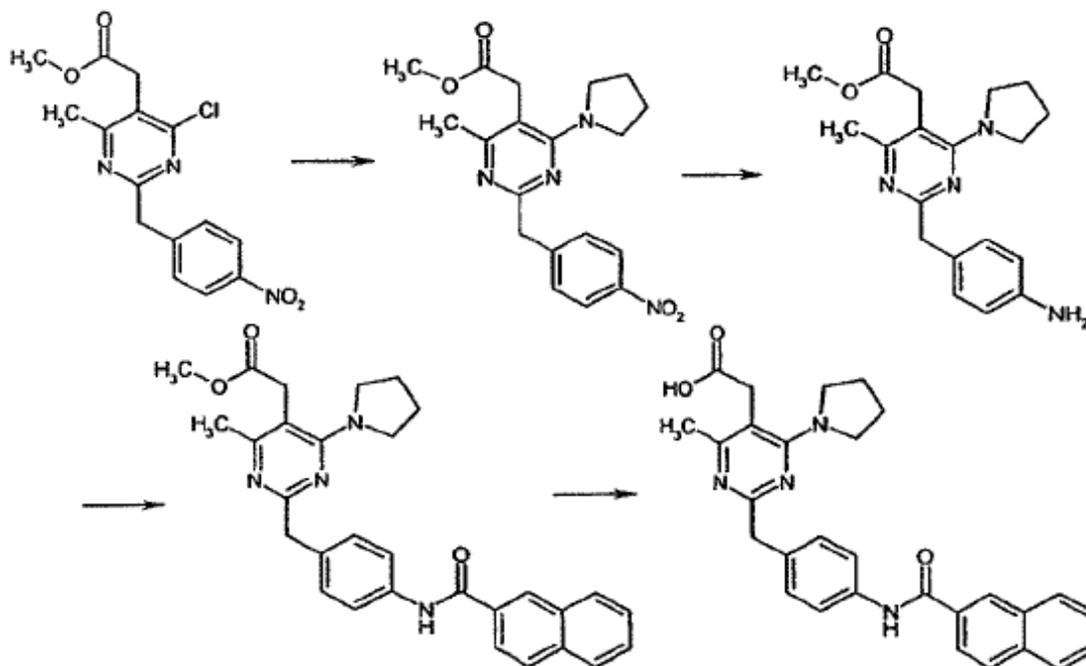


5 Una mezcla de hidrocloreuro de 2-(4-nitrofenil)etanimidamida (0,22 g, 1,0 mmol), succinato de acetilo de dimetilo (0,19 g, 1,0 mmol), y metóxido de sodio (0,07 g, 1,3 mmol) en MeOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los sólidos separados se recolectaron por succión y se añadieron a una solución pre-formada de cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,9 mmol) en MeOH (7,5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetona y los sólidos precipitados se recolectaron por succión, se enjuagaron con acetona y se secaron bajo alto vacío durante 10 4 horas para dar [4-hidroxi-6-metil-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,12 g, rendimiento 38%) como un sólido blanco.

15 Una solución de [4-hidroxi-6-metil-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (1,59 g, 5,0 mmol) y N,N-dimetilanilina (0,56 ml, 4,4 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,33 ml, 25 mmol) se calentó a reflujo durante 14 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado helado. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto en bruto así obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOAc 20% en n-hexano para dar [4-cloro-6-metil-2-(4-nitrobenzil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,54 g, rendimiento 32%) como un polvo blanco.

## Ejemplo 8-1

## Ácido {4-metil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-yl}acético



5 Una solución de [4-cloro-6-metil-2-(4-nitrobencil)pirimidin-5-il]acetato de metilo (0,45 g, 1,3 mmol) y pirrolidina (0,13 ml, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se trató con trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 13 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto en bruto así obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOAc 50% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar [4-metil-2-(4-nitrobencil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo (0,40 g, rendimiento 80%) como un polvo blanco.

10 A una solución de [4-metil-2-(4-nitrobencil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo (0,074 g, 0,20 mmol) en THF anhidro (2 ml) se añadió Pd/C (Pd 10%, 0,050 g) y la suspensión negra resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno. Una hora después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró in vacuo para dar [2-(4-aminobencil)-4-metil-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo.

15 Una solución de [2-(4-aminobencil)-4-metil-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo (0,034 g, 0,10 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se trató con PyBOP (0,052 g, 0,10 mmol), ácido 2-naftoico (0,019 g, 0,11 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,10 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El residuo restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOAc 60% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar {4-metil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo (0,018 g, rendimiento 36%) como un aceite amarillo.

20 Una solución de {4-metil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acetato de metilo (0,018 g, 0,04 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se trató con NaOH 1N (0,5 ml) y la mezcla bifásica resultante se agitó a 60°C durante 13 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió Et<sub>2</sub>O y la capa orgánica se extrajo por el uso de un sifón. La capa acuosa restante se acidificó con HCl 6N y los sólidos separados se recolectaron por succión, se enjuagaron con agua, y se secaron bajo alto vacío durante 4 horas para dar ácido {4-metil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il}acético (0,006 g, rendimiento 37%) como un sólido blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,86 (bs, 4H), 2,29 (s, 3H), 3,60 (bs, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,35 (d, J=8 Hz, 2H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,75 (d, J=8 Hz, 2H), 8,00-8,10 (m, 4H), 8,56 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 12,73 (bs, 1 H)

Peso molecular: 480,57

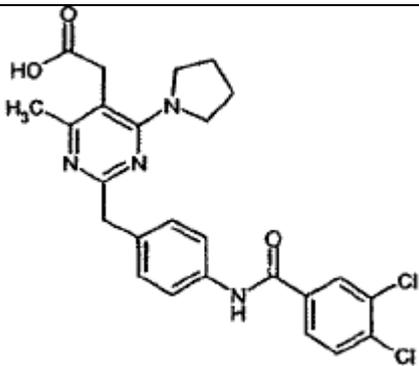
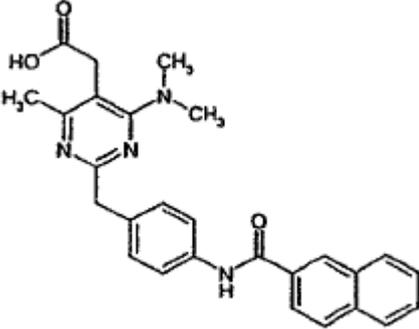
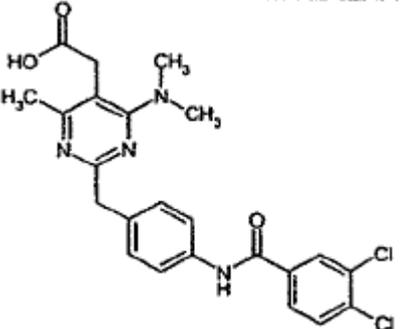
Espectrometría de masas: 481

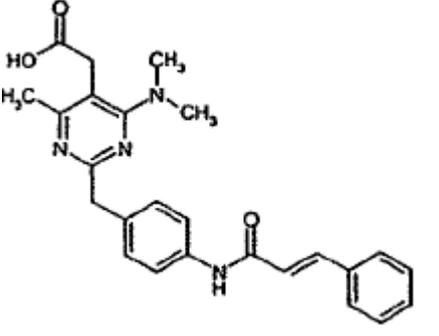
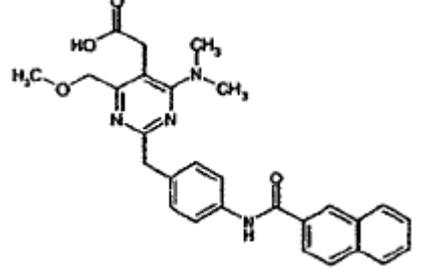
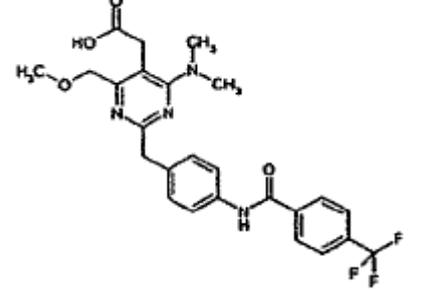
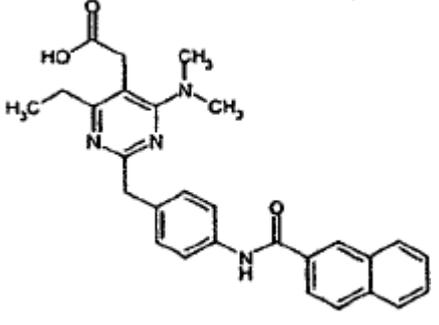
Punto de fusión: 184 Z°C

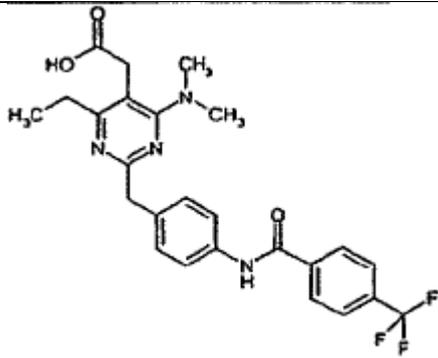
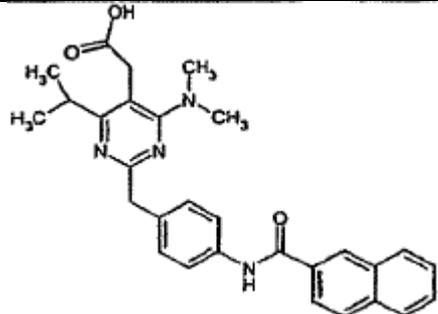
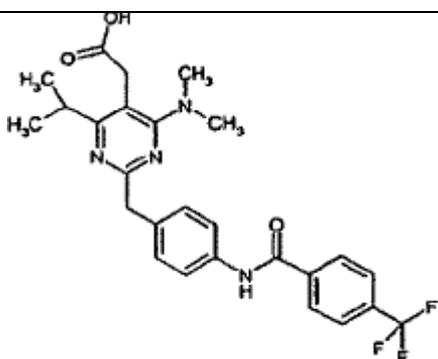
Clase de actividad: A

5 En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8-1, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 8-2 a 8-11 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 8.

Tabla 8

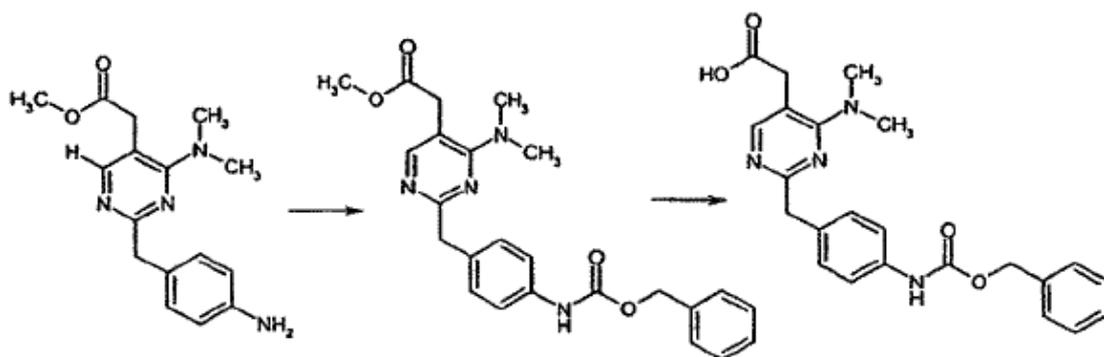
Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
8-2		499,40	498	499	196 Z	A
8-3		454,53	454	455	207 Z	A
8-4		473,36	472	473	197 Z	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
8-5		430,51	430	431	197 Z	A
8-6		484,56	484	485	128-131	A
8-7		502,50	502	503	126-128	A
8-8		468,56	468	469	148-150	A

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
8-9		486,50	486	487	153-155	A
8-10		482,59	482	483	158-160	B
8-11		500,53	500	501	145-148	B

## Ejemplo 9-1

## Ácido (2-(4-[(benciloxi)carbonil]lamino)bencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético



5 A una mezcla de [2-(4-aminobencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (1,50 g, 4,99 mmol) en piridina (1,21 ml) y diclorometano (20 ml) se añadió cloroformato de bencilo (1,07 ml, 7,49 mmol). Después de

agitación durante 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gel de sílice NH, hexano/acetato de etilo 2:1) para dar [2-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (1,99 g, 92%).

5 A una mezcla de [2-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (1,51 g, 3,48 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (15 ml) se añadió NaOH ac. 1N (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con ácido hidroclicórico 1N y se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió con cloroformo/metanol (10:1) y los insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El sólido residual se recrystalizó con acetonitrilo/etanol (10:1) para dar ácido [2-(4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético (1,14 g, 78%) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3,02 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31-7,42 (m, 7H), 7,94 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 12,5 (s, 1 H).

Peso molecular: 420,47

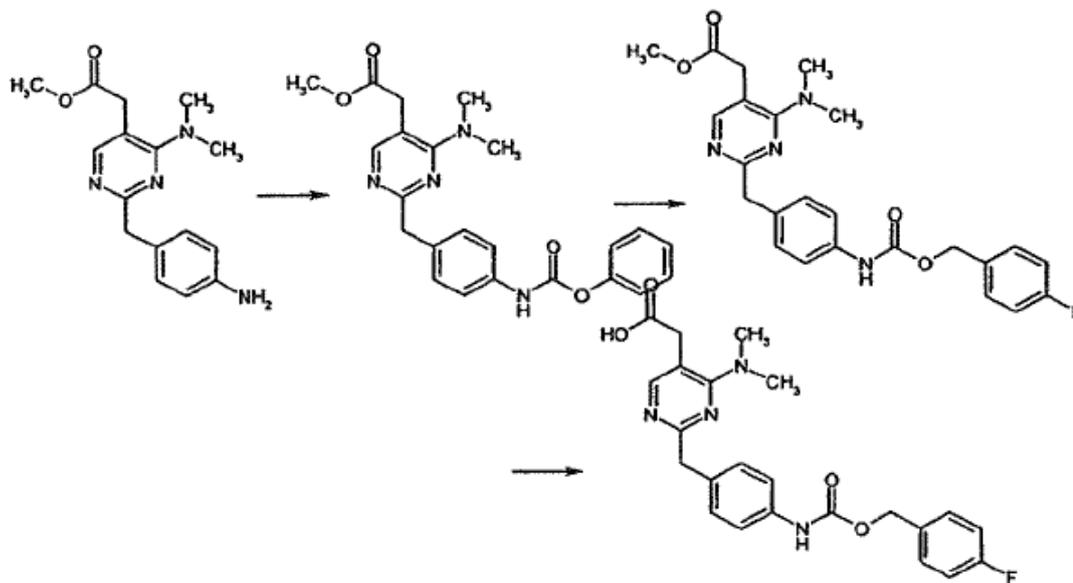
Espectrometría de masas: 421 (M+H)<sup>+</sup>

15 Punto de fusión: 101-104°C

Clase de actividad: B

### Ejemplo 9-2

#### Ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-([[4-fluorobencil]oxi]carbonil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acético



20 A una mezcla de [2-(4-aminobencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acetato de metilo (400 mg, 1,33 mmol) en piridina (0,43 ml) y diclorometano (5 ml) se añadió cloroformato de fenilo (0,25 ml, 2,00 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente momento en el que se concentró a presión reducida. El producto en bruto de carbamato de fenilo (es decir, (4-(dimetilamino)-2-[4-[[fenoxicarbonil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acetato de metilo) se empleó en la próxima reacción sin purificación adicional.

25 Una mezcla de (4-(dimetilamino)-2-[4-[[fenoxicarbonil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acetato de metilo (100 mg, 0,24 mmol) y alcohol de 4-fluorobencilo (60 mg, 0,48 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,95 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo restante se purificó por TLC preparativa (cloroformo/metanol 30:1) para dar {4-(dimetilamino)-2-[4-([[4-fluorobencil]oxi]carbonil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acetato de metilo (45 mg, 42%).

30 A una mezcla de {4-(dimetilamino)-2-[4-([[4-fluorobencil]oxi]carbonil]amino]bencil]-pirimidin-5-il]acetato de metilo (45 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió NaOH ac. 1N (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó con ácido hidroclicórico 1N y se concentró a presión reducida. Este residuo se disolvió con cloroformo/metanol (10:1) y el insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-([[4-fluoro-bencil]oxi]carbonil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acético (35 mg, 80%) como un

35

sólido amarillo pálido.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  = 3,06 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 2H), 7,96 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 12,6 (s, 1 H).

Peso molecular: 438,46

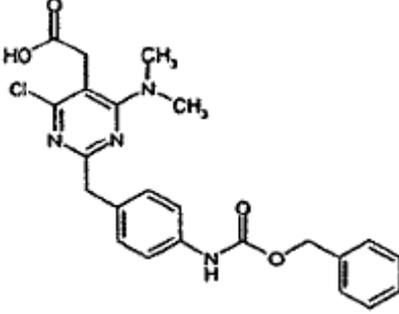
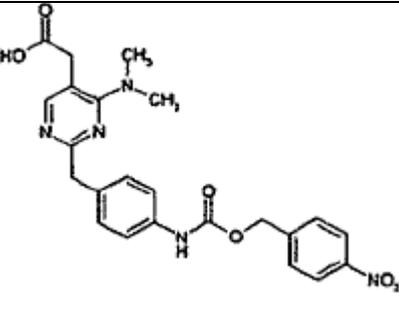
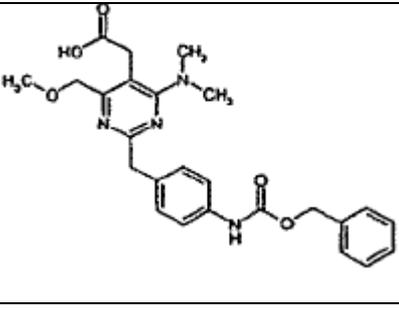
5 Espectrometría de masas: 439 (M+M) $^+$

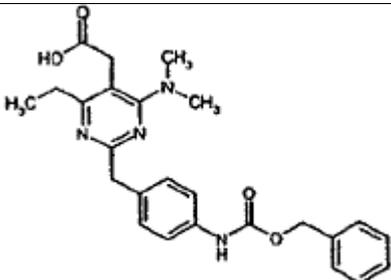
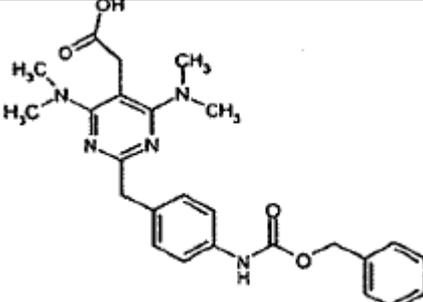
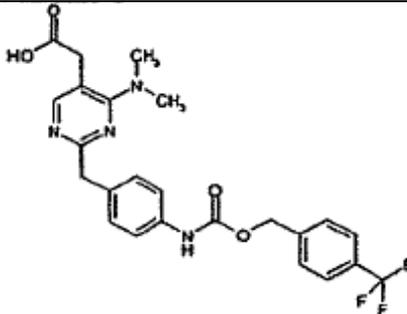
Punto de fusión: 95-97°C

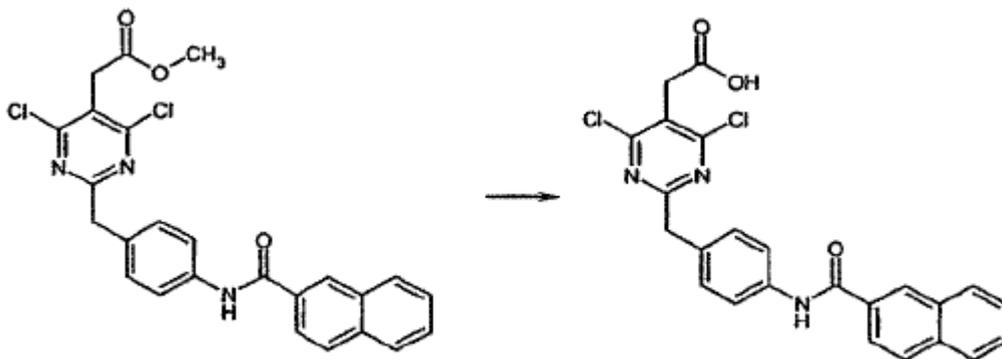
Clase de actividad: A

En una manera similar a la descrita en el Ejemplo 9-1 o Ejemplo 9-2, se sintetizaron compuestos del Ejemplo 9-3 a 9-8 de acuerdo con lo mostrado en la Tabla 9.

10 Tabla 9

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
9-3		454,92	454	455	88-91	A
9-4		465,47	465	466	145 Z	B
9-5		464,53	464	465	88-90	D

Núm. de Ejemplo	Estructura	PM	Masa Exacta	MS	p.f. (°C)	Clase de actividad
9-6		448,53	448	449	120-123	D
9-7		463,53	463	464	100	A
9-8		488,47	488	489	91-93	A

**Ejemplo 10****Ácido {4,6-dicloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acético**

- 5 Una solución en THF (1,5 ml) de {4,6-dicloro-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acetato de metilo (0,048 g, 0,10 mmol) a temperatura ambiente se trató con NaOH 1N (1 ml). Después de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se retroextrajo con EtOAc. Los extractos combinados orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron

sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y concentraron in vacuo. El residuo restante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución con THF 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contenía AcOH 0,5% para dar ácido {4,6-dicloro-2-[4-(2-naftoil-amino)encil]pirimidin-5-il}acético (0,007 g, rendimiento 15%) como un sólido blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3,87 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,31 (d, J=9 Hz, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 7,78 (d, J=9 Hz, 2H), 7,97-8,10 (m, 4H), 8,57 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 13,03 (bs, 1H).

Peso molecular: 466,33

Espectrometría de masas: 466

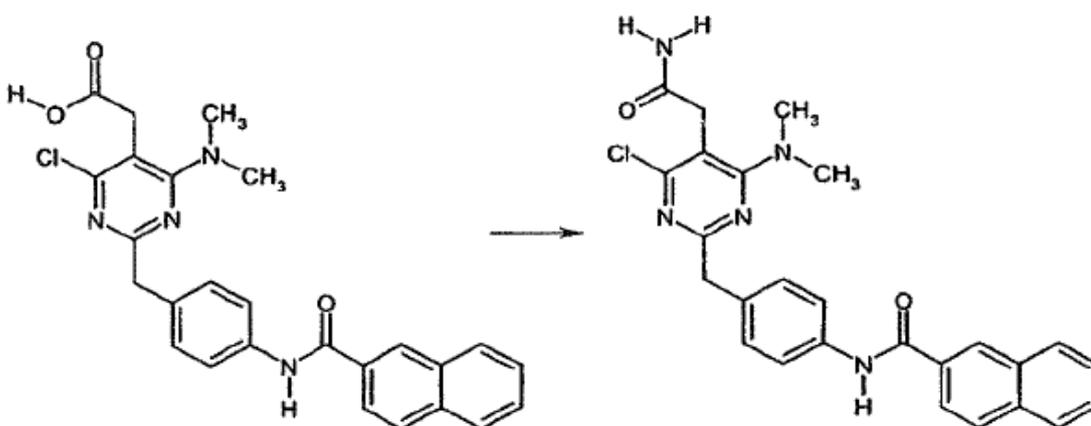
Punto de fusión: 230 Z °C

Clase de actividad: A

10

### Ejemplo 11

#### N-(4-{{(5-(2-Amino-2-oxoetil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil}fenil)-2-naftamida



15 A una solución de ácido {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-(2-naftoilamino)encil]pirimidin-5-il}acético (0,940 g, 1,98 mmol) en THF (18 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,353 mg, 2,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas seguido por la adición de solución acuosa de amoníaco (NH<sub>3</sub> 28%, 0,94 ml). Después de agitación durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua y la capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró in vacuo y el residuo restante se pasó a través de un cartucho corto de gel de sílice. La eliminación de impurezas acídicas vía PS-resina de carbonato dio después N-(4-{{[5-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil}fenil)-2-naftamida como un sólido blanco (0,670 g, 71%).

20

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 3,05 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,00-8,06 (m, 3H), 8,07-8,09 (m, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 10,37 (s, 1H)

Peso molecular: 473,96

25

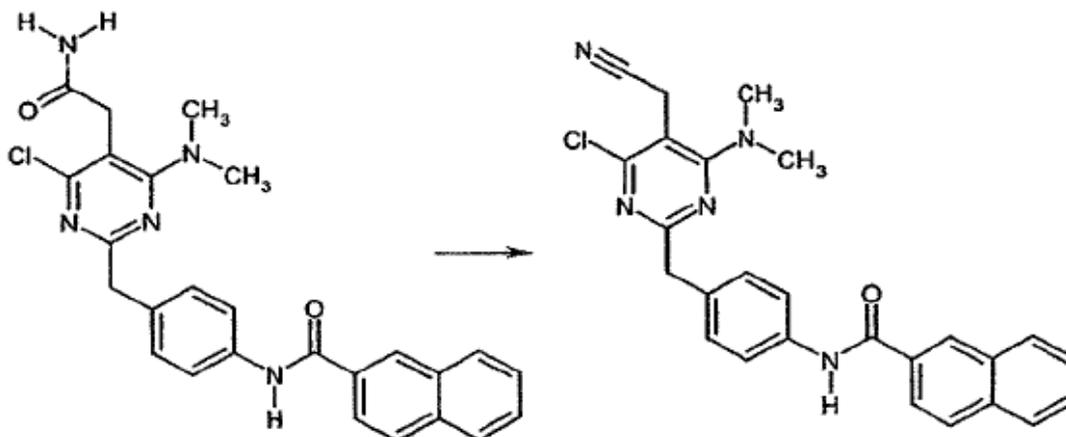
Espectrometría de masas: 474

Punto de fusión: 189-190°C

Clase de actividad: B

### Ejemplo 12

#### N-(4-{{(4-cloro-5-(cianometil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil}fenil)-2-naftamida



5 A una solución de N-(4-([5-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil)fenil)-2-naftamida (0,360 g, 0,76 mmol) en piridina (15 ml) a t.a. se añadió anhídrido trifluoroacético (0,161 ml, 1,14 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los volátiles se eliminaron in vacuo y el residuo restante se particionó entre EtOAc y solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre anhídrido  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y concentró in vacuo. La purificación del producto en bruto resultante por cromatografía sobre gel de sílice con elución con EtOH 20% en  $\text{CHCl}_3$  dio N-(4-([4-cloro-5-(cianometil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil)fenil)-2-naftamida como un sólido amorfo (0,345 g, 100%).

10 RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3,13 (s, 6H), 3,68 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,90-7,97 (m, 5H), 8,37 (s, 1 H)

Peso molecular: 455,95

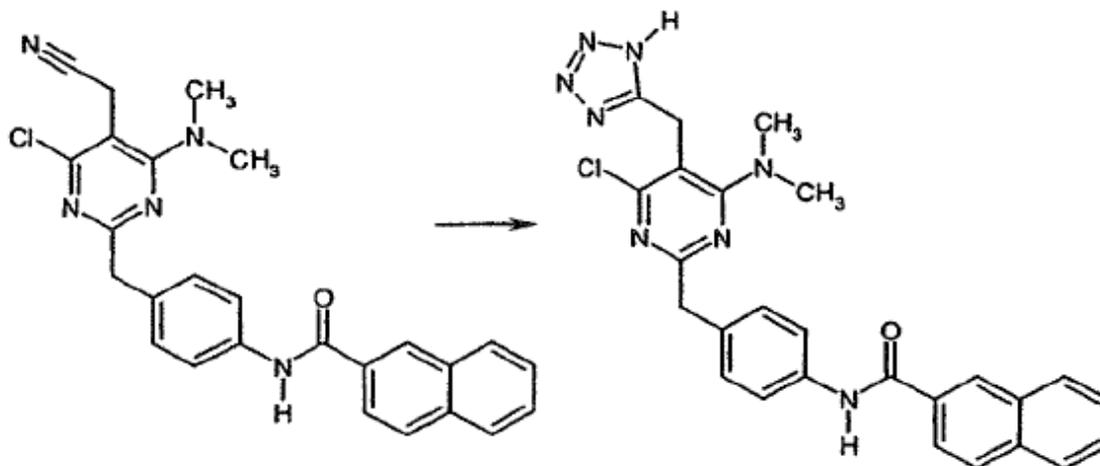
Espectrometría de masas: 456

Punto de fusión: sólido amorfo

15 Clase de actividad: C

### Ejemplo 13

#### N-(4-([4-cloro-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pirimidin-2-il]metil)fenil)-2-naftamida



20 Una solución que contenía N-(4-([4-cloro-5-(cianometil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil)fenil)-2-naftamida (0,279 g, 0,61 mmol), azida de sodio (0,159 g, 2,44 mmol), dibromuro de zinc (0,345 g, 1,55 mmol), 2-propanol (2,7 ml), agua (4 ml), y 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (4 ml) y la agitación se continuó durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y el precipitado así formado se recolectó por succión, se enjuagó con agua y MeOH, y se secó in vacuo para dar N-

(4-[[4-cloro-6-(dimetilamino)-5-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pirimidin-2-il]metil]fenil)-2-naftamida como un sólido beige claro (0,095 g, 31%).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*6): δ 2,95 (s, 6H), 3,93 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,16-7,64 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,00-8,03 (m, 3H), 8,07-8,09 (m, 2H), 8,56 (s, 1H)

5

Peso molecular: 498,97

Espectrometría de masas: 499

Punto de fusión: 280 Z°C

Clase de actividad: A

10

## REIVINDICACIONES

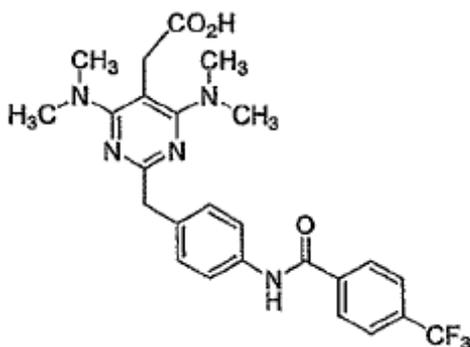
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en
- ácido [2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-[[4-fluorobencil]oxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- 5 ácido [2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)bencil]-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-[[4-nitrobencil]oxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)-6-etil-pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[benciloxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- 10 ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido {2-[4-[[furan-2-ilcarbonil]amino)bencil]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il]acético;
- ácido {2-(4-hexanamidobencil)-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il]acético;
- 15 ácido {2-(2-[3-{2-(bifenil-4-il)acetamido}bencil)]-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]-pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-(3-[2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acetamido]bencil)-4-cloro-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{4-cloro-2-[3-(4-sulfamoilbenzamido)bencil]-6-(dimetilamino)-pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{4-cloro-2-[3-(2,3-diclorobenzamido)bencil]-6-(dimetilamino)-pirimidin-5-il]acético;
- 20 ácido [4-(dimetilamino)-2-[3-(3,4-dimetoxibenzamido)bencil]-pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[3-(2-ciclopropilacetamido)bencil]-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[3-(butilamidobencil)-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[3-[[bencil(metil)amino]carbonil]amino)bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- 25 ácido 2-{4-cloro-[2-(4-[(2E)-3-fenil-propenil]amino)bencil]-6-[[2-(ciclopentilamino)-2-oxoetil](metil)amino]pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)(metil)amino]bencil]-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-[4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)-2-(4-[[quinolin-2il]carbonil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido 2-{2-[4-(3,4-diclorobenzamido)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil]-4-(dimetilamino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]acético;
- 30 ácido 2-{2-[4-(4-fluorobenzamido)bencil]-4-(dimetilamino)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil]-4-(dimetilamino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-5-il]acético;
- N-(4-[[4-cloro-5-(cianometil)-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil]fenil)-2naftamida;
- ácido (4-cloro-2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil]-6-pirrolidin-1-il}pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-cloro-6-pirrolidin-1-il-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acético;
- 35 ácido [4-cloro-2-(4-[[2E]-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino)bencil]-6-pirrolidin-1-il]pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-cloro-6-[[2-hidroxiethyl](metil)amino]-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-cloro-2-(4-[[2S]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilcarbonil]amino)bencil]-6-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- 40 ácido {4-cloro-6-(dimetilamino)-2-[4-[[2E]-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[4-[[2E]-3-[4-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;

- ácido (4-(dimetilamino)-2-{1-[4-(2-naftoilamino)fenil]etil}pirimidin-5-il)acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-{[4-(trifluorometoxi)benzoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil}pirimidin-5-il)acético;
- ácido [2-(1-[4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]fenil]etil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- 5 ácido [4-(dimetilamino)-2-[1-(4-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}fenil)etil]pirimidin-5-il]acético;
- ácido {4-(dimetilamino)-2-[1-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}fenil)etil]pirimidin-5-il}acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(1-{4-[(quinolin-2-ilcarbonil)amino]fenil}etil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(1-[4-[(4-clorobenzoil)amino]fenil]etil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(1-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]fenil}etil)pirimidin-5-il]acético;
- 10 ácido (4-pirrolidin-1-il-2-{4-[(quinolin-2-ilcarbonil)amino]bencil}pirimidin-5-il)acético;
- ácido (2-{4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido (2-{4-[(4-fluorobenzoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido [4-pirrolidin-1-il-2-(4-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-{4-(2-naftoilamino)bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- 15 (2-{4-[(3-metilbutanoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acetato de sodio;
- ácido (2-{4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]bencil}-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido [2-(4-[[bencil(amino)carbonil]amino}bencil]-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[bencil(metil)amino]carbonil]amino}bencil)-4-(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-{[4-(trifluorometil)benzoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- 20 ácido [2-(4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4,6-bis(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[2(E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino}bencil)-4,6-bis(dimetilamino)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[[2(E)-3-(4-clorofenil)prop-2-enoil]amino}bencil)-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- 25 ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}bencil)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-il-2-(4-{[4(trifluorometil)benzoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- [2-(4-[(bifenil-3-ilcarbonil)amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético ácido;
- ácido [2-(4-[(bifenil-4-ilcarbonil)amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- 30 ácido [4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-(4-{[4(trifluorometil)benzoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-morfolin-4-il-2-(4-[[2(E)-3-fenilprop-2-enoil]amino}bencil)pirimidin-5-il]acético;
- ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[(3-fenoxibenzoil)amino]bencil}-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- ácido (4-(dimetilamino)-2-{4-[(4-fenoxibenzoil)amino]bencil}-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il)acético;
- 35 ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]amino}bencil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-2-(4-[[2(E)-3-(2-metoxifenil)prop-2-enoil]amino}bencil)-6-morfolin-4-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [2-(4-[(4-clorobenzoil)amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-il]acético;
- ácido [4-(dimetilamino)-6-metil-2-{4-(2-naftoilamino)bencil}pirimidin-5-il]acético;
- 40 ácido [2-(4-[(3,4-diclorobenzoil)amino]bencil)-4-(dimetilamino)-6-metilpirimidin-5-il]acético;

ácido [4-(dimetilamino)-6-metil-2-(4-((2E)-3-fenilprop-2-enoil)amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;  
 ácido {4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;  
 ácido [4-(dimetilamino)-6-(metoximetil)-2-(4-([4(trifluorometil)benzoil]amino)bencil]pirimidin-5-il]acético;  
 ácido {4-(dimetilamino)-6-etil-2-[4-(2 naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;  
 5 ácido [4-(dimetilamino)-6-etil-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acético;  
 ácido {4-(dimetilamino)-6-isopropil-2-[4-(2-naftoilamino)bencil]pirimidin-5-il}acético;  
 ácido [4-(dimetilamino)-6-isopropil-2-(4-[[4-(trifluorometil)benzoil]amino]bencil]pirimidin-5-il]acético;  
 N-(4-[[5-(2-amino-2-oxoetil)-4-cloro-6-(dimetilamino)pirimidin-2-il]metil]fenil)-2naftmida; y,  
 ácido [2-[4-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-4-dimetilamino-pirimidin-5-il]-acético;

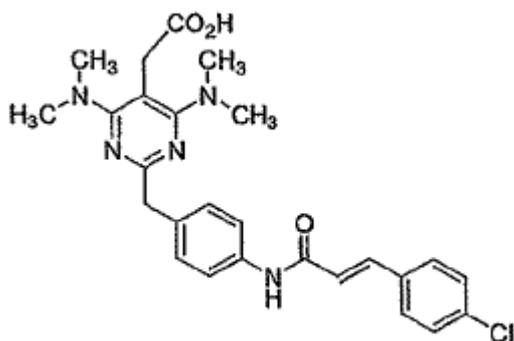
10 opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



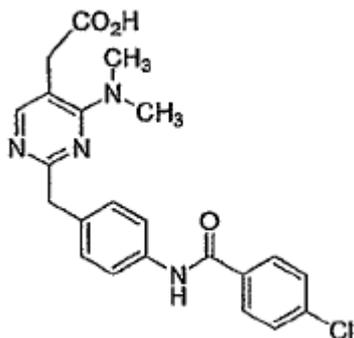
opcionalmente en una forma tautomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



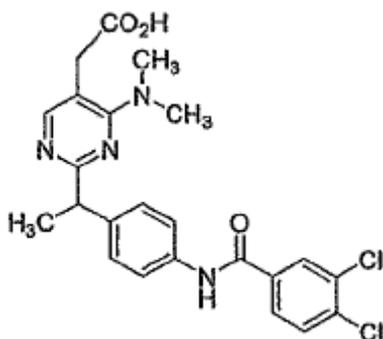
opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



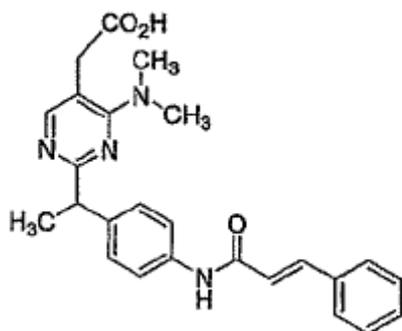
opcionalmente en una forma tautomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



5 opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



10 opcionalmente en una forma tautomérica o estereoisomérica, y/o en la forma de una sal, éster o hidrato o solvato.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho compuesto es una sal con un ácido inorgánico u orgánico, opcionalmente en la forma de un solvato o hidrato.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho compuesto es una sal con una base inorgánica u orgánica, opcionalmente en la forma de un solvato o hidrato.

15 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como un medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en EPOC, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica.

5 12. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en EPOC, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica y conjuntivitis alérgica.

10 13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Churg-Strauss, sinusitis, leucemia basofílica, urticaria crónica y leucocitosis basofílica.