

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 226**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03761820 .4**
96 Fecha de presentación: **26.06.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1518855**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2005**

54 Título: **DERIVADO DE DIAMINOPIRIMIDINCARBOXAMIDA.**

30 Prioridad:
28.06.2002 JP 2002190959

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2012

73 Titular/es:
ASTELLAS PHARMA INC.
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 103-8411, JP

72 Inventor/es:
NAGASHIMA, S.;
NAGATA, H.;
IWATA, M.;
YOKOTA, M.;
MORITOMO, H.;
NAKAI, E.;
KUROMITSU, S.;
OHGA, K. y
TAKEUCHI, M.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 373 226 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de diaminopirimidincarboxamida

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a medicamentos, particularmente a inhibidores de STAT 6 (transductor de señales y activador de la transcripción 6) y derivados de diaminopirimidincarboxamida novedosos útiles como agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias en las que participa STAT 6.

10

Antecedentes de la Invención

Se sabe que el asma es una enfermedad caracterizada por una obstrucción de las vías respiratorias reversible que está acompañada de inflamación crónica y reacción excesiva de las vías respiratorias y que las células T CD4⁺, particularmente las células Th2 están adoptando un papel importante. Se sabe que las células Th2 se diferencian a partir de células Thp mediante IL-4, y que IL-4 e IL-13 producidas a partir de células Th2 ocasionan contracción de las vías respiratorias e inflamación crónica de las vías respiratorias induciendo la producción de anticuerpo IgE, la activación e infiltración de eosinófilos y el aumento de la secreción de mucus. Además, se ha informado de que IL-13 también participa en la hipertrofia del epitelio de las vías respiratorias y en la fibrosis sub-epitelial de las vías respiratorias (J. Clin. Invest., 103, 6, 779 - 788, 1999), la destrucción de los alveolos (J. Clin. Invest., 106, 1081 - 1093, 2000) y síntomas similares que se han encontrado en enfermedades respiratorias tales como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y similares.

STAT 6 (transductor señales y activador de la transcripción 6) toma parte en la transducción de la señal intracelular de IL-4 e IL-13. Se ha informado de que la diferenciación de las células Th2 a partir de células Thp no se produce por la delección de STAT 6 (Immunity, 4, 313 - 319, 1996) y que la producción de IgE, la aceleración de la reactividad de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en las vías respiratorias y el pulmón son inhibidas en un modelo de asma de delección de STAT 6 en ratón (J. Exp. Med., 187, 9, 1537 - 1542, 1998). Estos informes sugieren que STAT 6 participa en enfermedades inflamatorias respiratorias tales como el asma y similares.

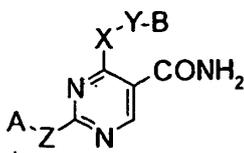
Asimismo, se ha informado de que el ARNm de STAT 6 e IL-4 en mucosa nasal aumenta mediante la administración de antígenos a pacientes de rinitis alérgica (Clin. Exp. Allergy, 30, 86 - 93, 1709 - 1716, 2000) y también que se inducen síntomas de tipo dermatitis tales como infiltración de células inflamatorias en la piel efectuando la expresión excesiva de IL-4 en ratones (J. Invest. Dermatol., 117, 4, 977 - 983 (2001)). Estos informes sugieren que STAT 6 participa en la rinitis alérgica y la dermatitis.

STAT 6 está unido al motivo GYKXF de la cadena α del receptor de IL-4 (IL-4R α) que es un factor constitutivo del receptor IL-4 y del receptor IL-13 (Science, 165, 1265 - 1267, 1994), y también está unida a estos receptores una quinasa de la familia JAK. Cuando IL-4 o IL-13 se une a un receptor, STAT 6 se dimeriza experimentando la fosforilación de la tirosina por la quinasa de la familia JAK y se transloca al núcleo donde ejerce una función como factor de transcripción (Science, 165, 1265 - 1267, 1994). Por lo tanto, si una de estas etapas, por ejemplo, la fosforilación de la tirosina de STAT 6, se pudiera inhibir, se haría posible la inhibición de la función de STAT 6 como factor de transcripción de manera que se esperaría su eficacia en el tratamiento de las diversas enfermedades anteriormente mencionadas en las que participan IL-4 e IL-13.

Puesto que la tirosina quinasa Syk como quinasa de la familia Zap/Syk clasificada en una relación genealógica diferente de la quinasa de la familia JAK basándose en la secuencia génica del árbol genealógico (Genome Biology, 3, investigación 0043,1-0043,12) media las señales de los receptores de anticuerpos (Fc ϵ RI, EcyR) y de los receptores de antígenos (BCR, TCR) y la señal de inhibición de la apoptosis de los eosinófilos por GM-CSF, se ha informado de que se espera un inhibidor de Syk como agente para inflamaciones incluyendo asma o las enfermedades alérgicas (p. ej., Referencia de Patente 1). Sin embargo, no existen informes sobre la participación de Syk en las señales de IL-4 e IL-13. Se considera que un inhibidor de Syk expresa su efecto por medio de la inhibición de toda la activación a través de los respectivos receptores de antígenos de las células B y las células T, inhibiendo la producción de anticuerpos en el caso de los anticuerpos sin tener en cuenta sus subclases e inhibiendo la diferenciación de las células T coadyuvantes no específicamente. Esto es, se pronostica que los inhibidores de Syk siempre acompañan la acción inhibidora de la protección contra infecciones, las funciones inmunológicas y similares. En el caso de los inhibidores de STAT 6 por otra parte, puesto que la función de STAT 6 es específica para IL-4 e IL-13, éstos inhiben específicamente la producción de IgE en el caso de los anticuerpos y la diferenciación de Th2 en el caso de los subgrupos de células T. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de STAT 6 sean eficaces como agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias alérgicas o inflamatorias que tienen menos influencia en la protección de la infección, las funciones inmunológicas y similares (J. Clin. Inves., 109, 1279 - 1283, 2002).

Se han referido derivados de diaminopirimidin-5-carboxamida útiles para el tratamiento de enfermedades

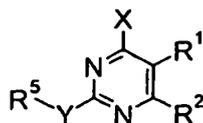
inflamatorias y alérgicas, enfermedades inmunitarias y similares basándose en la inhibición de la tirosina quinasa Syk y, por ejemplo, se ha referido el siguiente compuesto en la Referencia de Patente 1.



(Z representa O, NR² o un enlace y A representa un alquilo inferior, arilo o similares que puede tener uno o varios sustituyentes, donde -NH₂, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, -NH-alquilen inferior-arilo, -NH-cicloalquilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo y similares se describen como sustituyentes de dicho arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, pero no son un heteroanillo saturado, y no es una descripción ilustrativa del grupo 3-cloro-4-hidroxifenilo como sustituyente del alquilo inferior que puede tener un sustituyente. Véase dicha solicitud publicada para los detalles).

Sin embargo, no hay una descripción no solo sobre la acción de dicho compuesto sobre STAT 6 sino tampoco a cerca de su acción sobre IL-4 e IL-13. Asimismo, puesto que la tirosina quinasa Syk tiene que ver en sí misma en la transducción de la señal de las células B, las células T, los mastocitos o similares cuando estas células son estimuladas con un antígeno, se puede esperar el efecto de su inhibidor como agente para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, pero también se deben tener en cuenta sus efectos inmunosupresores y similares.

Además, también se ha informado sobre compuestos que tienen actividades antivirales, incluyendo los derivados de diaminopirimidin-5-carboxamida, representados por la siguiente fórmula general (p. ej., Referencia de Patente 2).



(X representa -NR³R⁴ o similares, Y representa -N(R⁶)- o similares, R¹ representa -C(O)NR⁷R⁸ o similares y R⁵ representa arilo o similares, y dicho arilo puede estar sustituido con -NR'R'', -R' o similares, donde dichos R' y R'' representan hidrógeno, alquilo C₁-C₈, arilo, arilalquilo C₁-C₄ o ariloxi-alquilo C₁-C₄, pero no son un heteroanillo saturado, y no existe una descripción sobre los compuestos ilustrativos en los que el radical R⁵-Y es un grupo 4-hidroxifenilo. Véase dicha solicitud publicada para los detalles).

Asimismo, se ha informado sobre otros derivados de pirimidin-5-carboxamida útiles como inhibidores de PDE 5 (p. ej., Referencia de Patente 3; el sustituyente de la posición 2 del anillo de pirimidina es un grupo alquil(inferior)amino o indanilamino que puede estar sustituido), los inhibidores de NOS (p. ej., Referencia de Patente 4; son esenciales un grupo imidazolifenilo y 1,3-benzodioxol-5-ilo), agentes anticancerosos (p. ej., Referencia de Patente 5; el sustituyente de la posición 4 del anillo de pirimidina es un grupo amino que está unido directamente a un grupo anular), agentes antifúngicos (p. ej., Referencia de Patente 6; un grupo alquililo es esencial sobre el sustituyente de la posición 4 del anillo de pirimidina) y similares, pero ninguno de ellos describe o sugiere la actividad inhibidora de la activación de STAT 6.

Además, los derivados de dihidrotriazol (p. ej., Referencia de Patente 7), los derivados de imidazopirimidina (p. ej., Referencia de Patente 8), los derivados de benzofurano (p. ej., Referencia de Patente 9), los derivados de imidazo[2,1-b]tiazol (p. ej., Referencia de Patente 10), los derivados de tetrahydroquinolina (p. ej., Referencia de Patente 11) y similares han sido referidos como inhibidores de la activación de STAT 6, pero no existen informes sobre los derivados de pirimidina.

Referencia de Patente 1 Publicación Internacional Núm. 99/31073 folleto

Referencia de Patente 2 Publicación Internacional Núm. 99/41253 folleto

Referencia de Patente 3 Publicación Internacional Núm. 01/83460 folleto

Referencia de Patente 4 Publicación Internacional Núm. 01/72744 folleto

Referencia de Patente 5 Publicación Internacional Núm. 00/39101 folleto

Referencia de Patente 6 de la Publicación de Solicitud de Patente Alemana Núm. 4029650 memoria

Referencia de Patente 7 JP-A-2000-229959

Referencia de Patente 8 Publicación Internacional Núm. 02/14321 folleto

Referencia de Patente 9 Publicación Internacional Núm. 02/53550 folleto

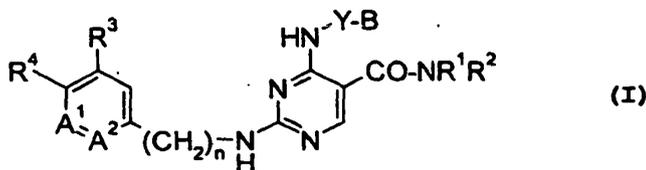
Referencia de Patente 10 JP-A-11-106340

Referencia de Patente 11 Publicación Internacional Núm. 02/79165 folleto Puesto que se esperan inhibidores de la activación de STAT 6 como agentes para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC y similares, se ha dirigido una gran demanda hacia el desarrollo de compuestos novedosos.

5 Descripción de la Invención

Los autores de la presente invención han encontrado que los derivados de diaminopirimidin-5-carboxamida parcialmente descritos en la Referencia de Patente 1 tienen la actividad inhibidora de la activación de STAT 6. Se puede esperar un compuesto que tenga dicha actividad inhibidora como agente para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC y similares, que tenga menos efecto supresor sobre la función inmunológica, y también sea útil como agente para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias y alérgicas. Por lo tanto, se llevaron a cabo estudios intensivos sobre los compuestos que tienen la actividad inhibidora de la activación de STAT 6, con el deseo de proporcionar compuestos novedosos que tengan menos efectos secundarios y sean útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias y similares y proporcionar adicionalmente medicamentos que los contengan. Como resultado, se encontró un derivado de diaminopirimidin-5-carboxamida novedoso que tenía un grupo anular aromático unido a la posición 2 a través de un brazo conector especificado y se encontró un grupo amino sustituido en la posición 4, y se encontró que dicho compuesto tenía una actividad inhibidora de STAT 6 potente y selectiva, completándose de este modo la presente invención.

20 Esto es, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una de sus sales



(Los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

- 25 A¹: CR⁵ o N,
 R⁵: -H, -alquilo inferior, -o-alquilo inferior o -halógeno, A²: CR⁶ o N,
 R⁶: -H o -halógeno,
 R³: -R⁰, -alquilo inferior sustituido con halógeno, -halógeno, -OR⁰, -S-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -CO₂-
 30 -alquilo inferior, -alquilen inferior-OH, -heteroanillo, -O-heteroanillo, -N(R⁰)-heteroanillo,
 -alquilen inferior-heteroanillo, -O-alquilen inferior-heteroanillo, -S-alquilen inferior-heteroanillo, -SO-alquilen
 inferior-heteroanillo, -SO₂-alquilen inferior-heteroanillo, -N(R⁰)-alquilen inferior-heteroanillo,
 -alquilen inferior-CO-heteroanillo, -alquilen inferior-N(R⁰)₂, -SO₂-N(R⁰) -alquilo inferior o -alquilen inferior-
 N(R⁰)-CO₂-alquilen inferior-fenilo,
 R⁰: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es H o un alquilo inferior, n: 0 o 2,
 35 R⁴: (i) cuando n = 2, -R⁰, alquilo inferior sustituido con halógeno, -OR⁰, -N(R⁰) -CHO, -N(R⁰) -CO-alquilo
 inferior o -N(R⁰) -SO₂-alquilo inferior,
 (ii) cuando n = 0, -H, alquilo inferior sustituido con halógeno, -OH, -NH-CHO, -CON(R⁰)₂, -alquilen inferior
 sustituido con halógeno-OH, -alquilen inferior-NH₂, -alquilen inferior-NHCONH₂, -alquilen inferior-CO₂H,
 -alquilen inferior-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-CN, o -CH(alquilen inferior- OH)₂, o un grupo
 40 representado por la fórmula -X^a-R^{4a},
 X^a: enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰) -, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -alquilen inferior-O-, -alquilen
 inferior-N(R⁰) -, -alquilen inferior-N(R⁰)CO-, -alquilen inferior-N(R⁰)SO₂-, -alquilen inferior-N(R⁰)CO₂-, -N(CO-
 R⁰) -, -N(SO₂-alquilo inferior) -, -CON(R⁰)-, -alquilen inferior-O-CO-, --alquilenil(inferior)CO-,
 -alquilenil(inferior)CON(R⁰)-, --alquilenil(inferior)CO₂-, -O-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -N(R⁰)-(CH₂)_k-
 45 cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m- o -N(R⁰)CO-
 (CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-,
 k y m, iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,
 R^{4a}: alquilo inferior, fenilo, heteroanillo, cicloalquilo, alquilen(inferior)fenilo, alquilen(inferior)heteroanillo,
 alquilen(inferior)OH, alquilenil inferior, -alquilenil(inferior)fenilo o -alquilenil(inferior)heteroanillo,
 50 donde los heteroanillos en R³ y R^{4a} pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo inferior, halógeno, -OR⁰, -S-
 alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -SO₂-alquilo inferior, alquilen(inferior)OR⁰, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂,
 -CN, -CHO, -SO₂N(R⁰)₂, -N(R⁰)-S₂-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂, -N(R⁰)-CO₂-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO₂-
 cicloalquilo, -NH-C(=NH)-NH-alquilo inferior, -NH-C(=N-CN)-NH-alquilo inferior, heteroanillo (dicho heteroanillo
 puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH),
 alquilen inferior-NH-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo, -N(R⁰)-CO-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO-alquilen inferior-
 55 N(R⁰)₂, -alquilen inferior-N(R⁰)-CO-alquilen inferior-N(R⁰)₂, -CO-N(R⁰)-alquilen inferior-N(R⁰)₂, -CO-alquilen
 inferior-N(R⁰)₂, -CO-alquilen inferior-CO₂R⁰, -alquilen inferior-N(R⁰)₂, -alquilen inferior-CO₂R⁰, -alquilen inferior-

CO-N(R⁰)₂, -alquilen inferior-N(R⁰)-CO-alquilo inferior, -alquilen inferior-N(R⁰)-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-N(R⁰)-SO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH), alquilen(inferior)O-alquilen inferior-fenilo, =N-OR⁰ u oxo, y fenilo y cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 5 de alquilo inferior, OH, O-

alquilo inferior o N(R⁰)₂, y

donde el alquilen inferior en R³, R⁴, R^{4a} y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de -OR⁰,

-CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -N(R⁰)₂-N(R⁰)COR⁰ o heteroanillo, o

R³ y R⁴ pueden formar juntos *-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, *-N(R⁷)-(CH₂)₃-, *(CH₂)₃-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-, *-C(O)-N(R⁷)-(CH₂)₂-,

*(CH₂)₂-N(R⁷)-C(O)-, *-N(R⁷)-CH=CH-, *-CH=CH-N(R⁷)-, *-N=CH-CH=CH-, *-CH=N-CH=CH-, *-CH=CH-N=CH-, *-CH=CH-CH=N-, *-N=CH-CH=N-, *-CH=N-N=CH-, *-N(R⁷)-N=CH-, *-CH=N-N(R⁷)-, *-O-CH₂-O-, *-O-(CH₂)₂-O-, *-O-(CH₂)₃-O-, *-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-.

*(CH₂)₂-C(O)-, *-CH=CH-C(O)-O- o *-N=C(CF₃)-NH-,

donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R³,

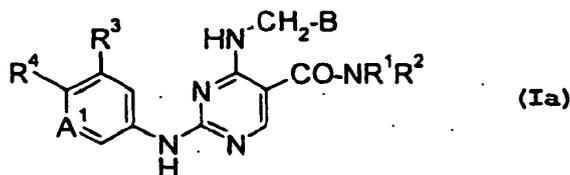
R⁷: -H, -alquilo inferior o -CO-alquilo inferior, Y: enlace sencillo; o alquilen inferior que puede estar sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, OH, O-alquilo inferior, -NH₂,

-NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂, y R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo inferior u O-alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes).

Asimismo, la presente invención se refiere al uso del derivado de diaminopirimidincarboxamida representado por la fórmula (I) o una de sus sales para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias, tales como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Asimismo, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un compuesto novedoso, que es un derivado de diaminopirimidincarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ia) o una de sus sales, caracterizado porque tiene al menos un grupo heterocíclico saturado en el R⁴ de fórmula (I).



(los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados: A¹: CR⁵ o N,

R²: -H, -alquilo inferior, -O-alquilo inferior o -halógeno, R³: -R⁰, -alquilo inferior sustituido con halógeno, -halógeno, -OR⁰, -S-alquilo inferior, -CO-alquilo inferior, -CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-OH, -heteroanillo saturado, -X^b-heteroarilo, -X^b-heteroanillo saturado, -alquilen inferior-N(R⁰)₂, -SO₂-N(R⁰)-alquilo inferior o -alquilen inferior-N(R⁰)-CO₂-alquilen inferior-fenilo,

X^b: -alquilen inferior-, -O-alquilen inferior-, -S-alquilen inferior-, -SO-alquilen inferior-, -SO₂-alquilen inferior-, -N(R⁰)-alquilen inferior- o -alquilen inferior-CO-,

R⁰: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o un alquilo inferior,

R⁴: -X^a-heteroanillo saturado, -alquilen inferior-heteroanillo saturado o -alquilen(inferior)heteroanillo saturado,

X^a: enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -alquilen inferior-O-,

-alquilen inferior-N(R⁰)-, -alquilen inferior-N(R⁰)CO- o -alquilen inferior-N(R⁰)SO₂-, -alquilen inferior-N(R⁰)CO₂-,

-N(CO-R⁰)-, -N(SO₂-alquilo inferior)-, -CON(R⁰)-, -alquilen inferior-O-CO-,

--alquilen(inferior)CO-, -alquilen(inferior)CON(R⁰)-, -alquilen(inferior)CO₂-, -O-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-,

-N(R⁰)(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m- o

-N(R⁰)CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-,

k y m: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,

donde los heteroanillos saturados en R³ y R⁴ pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo inferior, halógeno, -OR⁰,

-S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -SO₂-alquilo inferior, alquilen(inferior)OR⁰,

-N(R⁰)₂-, -CO₂R⁰-, -CON(R⁰)₂-, -CN-, -CHO-, -SO₂-N(R⁰)₂-, -N(R⁰)-SO₂-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂,

-N(R⁰)-CO₂-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO₂-cicloalquilo, -NH-C (=NH)-NH-alquilo inferior, -NH-C(=N-CN)-NH-alquilo

inferior, heteroanillo saturado (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH), heteroarilo, -alquilen inferior-NH-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo,

-N(R⁰)-CO-alquilo inferior, -N(R⁰)-CO-alquilen inferior-N(R⁰)₂-, -alquilen inferior-N(R⁰)-CO-alquilen inferior-M(R⁰)₂,

-CO-N(R⁰)-alquilen inferior-N(R⁰)₂-, -CO-alquilen inferior-N(R⁰)₂-, -CO-alquilen inferior-CO₂R⁰-, -alquilen inferior-N(R⁰)₂-,

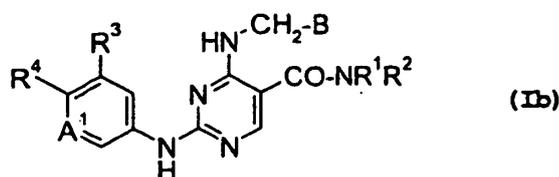
-alquilen inferior-CO₂R⁰-, -alquilen inferior-CO-N(R⁰)₂-, alquilen inferior-N(R⁰)-CO-alquilo inferior, -alquilen inferior-

N(R⁰)-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-N(R⁰)-SO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH), -alquilen inferior-O-alquilen inferior-fenilo, =N-O-R⁰ u oxo, y fenilo y cicloalquilo puede estar

sustituido con 1 a 5 de alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior o $N(R^0)_2$, y donde el alquileo inferior en R^3 , R^4 y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-CON(R^0)_2$, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)COR^0$ o heteroanillo, o

- 5 R^3 y R^4 pueden formar juntos $*-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-$, $*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$, $*-N(R^7)-(CH_2)_3-$, $*(CH_2)_3-N(R^7)-$, $*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$, $*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$, $*-N(R^7)-CH=CH-$, $*-CH=CH-N(R^7)-$, $*-N=CH-CH=CH-$, $*-CH=N-CH=CH-$, $*-CH=CH-N=CH-$, $*-CH=CH-CH=N-$, $*-N=CH-CH=N-$, $*-CH=N-N=CH-$, $*-N(R^7)-N=CH-$, $*-CH=N-N(R^7)-$, $*-O-CH_2-O$, $*-O-(CH_2)_2-O-$, $*-O-(CH_2)_3-O-$, $*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$, $*(CH_2)_2-C(O)-$, $*-CH=CH-C(O)-O-$ o $*-N=C(CF_3)-NH-$, donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R^3 ,
- 10 R^7 : -H, -alquilo inferior o -CO-alquilo inferior,
 B: ariilo que puede tener uno o varios sustituyentes o heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes, y R^1 y R^2 : iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo inferior u O-alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes).

- 15 Además, la presente invención también se refiere a un compuesto novedoso, que es un derivado de diaminopirimidincarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ib) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque tiene al menos un grupo saturado heteroanular en el R^3 de fórmula (I).



(los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

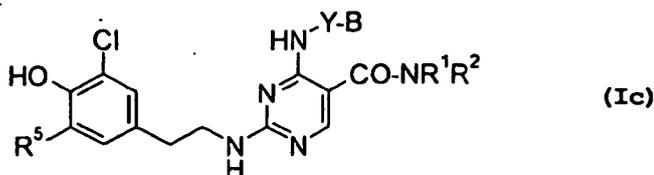
- 20 A^1 : CR^5 o N,
 R^5 : -H, -alquilo inferior, -O-alquilo inferior o -halógeno,
 R^3 : -heteroanillo saturado o $-X^b$ -heteroanillo saturado,
 X^b : -alquilen inferior-, -O-, $-N(R^0)-$, -O-alquilen inferior-, -S-alquilen inferior-, -SO-alquilen inferior-, -SO₂-alquilen inferior-, $-N(R^0)$ -alquilen inferior- o -alquilen inferior-CO-, R^0 : iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o un alquilo inferior,
 R^4 : -H, -alquilo inferior sustituido con halógeno, -OH, -NH-CHO, $-CON(R^0)_2$, -alquilen inferior sustituido con halógeno-OH, -alquilen inferior-NH₂, -alquilen inferior-NHCONH₂,
 -alquilen inferior-CO₂H, -alquilen inferior-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-CN,
 -CH(alquilen inferior-OH)₂ o $-X^a-R^{4a}$, X^a : enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, $-N(R^0)-$,
 $-N(R^0)CO-$, $-N(R^0)SO_2-$, -alquilen inferior-O-, -alquilen inferior- $N(R^0)-$, -alquilen inferior- $N(R^0)CO-$ o -alquilen inferior- $N(R^0)SO_2-$, -alquilen inferior- $N(R^0)CO_2-$, $-N(CO-R^0)-$, $-N(SO_2$ -alquilo inferior)-, $-CON(R^0)-$, -alquilen inferior-O-CO-, -alquilenil(inferior)CO-,
 -alquilenil(inferior)CON(R⁰)-, -alquilenil(inferior)CO₂-, $-O-(CH_2)_k$ -cicloalquilen-(CH₂)_m-,
 35 $-N(R^0)-(CH_2)_k$ -cicloalquilen-(CH₂)_m-, $-CO-(CH_2)_k$ -cicloalquilen-(CH₂)_m-, $-CON(R^0)-(CH_2)_k$ -cicloalquilen-(CH₂)_m- o $-N(R^0)CO-(CH_2)_k$ -cicloalquilen-(CH₂)_m-,
 k y m: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,
 R^{4a} : alquilo inferior, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilen(inferior)fenilo, alquilen(inferior)heteroarilo, alquilen(inferior)OH, alquilenil inferior, -alquilenil(inferior)fenilo o -alquilenil(inferior)heteroarilo,
 donde el heteroanillo saturado y el heteroarilo en R^3 y R^{4a} pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo inferior, halógeno, $-OR^0$, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -SO₂-alquilo inferior, alquilen(inferior)OR⁰,
 $-N(R^0)_2$, $-CO_2R^0$, $-CON(R^0)_2$, -CN, -CHO, -SO₂N(R⁰)₂, $-N(R^0)-SO_2$ -alquilo inferior, $-N(R^0)-CO-N(R^0)_2$, $-N(R^0)-CO_2$ -alquilo inferior, $-N(R^0)-CO_2$ -cicloalquilo,
 -NH-C(=NH)-NH-alquilo inferior, -NH-C(=N-CN)-NH-alquilo inferior, heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH),
 -alquilen inferior-NH-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo, $-N(R^0)-CO$ -alquilo inferior, $-N(R^0)-CO$ -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, -alquilen inferior- $N(R^0)-CO$ -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, $-CO-N(R^0)$ -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, $-CO$ -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, $-CO$ -alquilen inferior-CO₂R⁰, -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, -alquilen inferior-CO₂R⁰, -alquilen inferior- $N(R^0)_2$, -alquilen inferior-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior- $N(R^0)-SO_2$ -alquilo inferior, -alquilen inferior-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, OH y alquilen(inferior)OH), -alquilen inferior-O-alquilen inferior-fenilo, =NO-R⁰ u oxo, y fenilo y cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 5 de alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior o $N(R^0)_2$, o el alquileo inferior en R^3 , R^4 , R^{4a} y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-CON(R^0)_2$, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)COR^0$ o heteroanillo, o
 55 R^3 y R^4 pueden formar juntos $*-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-$, $*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$, $*-N(R^7)-(CH_2)_3-$, $*(CH_2)_3-N(R^7)-$, $*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$, $*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$, $*(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$, $*-N(R^7)-CH=CH-$, $*-CH=CH-N(R^7)-$, $*-N=CH-CH=CH-$, $*-CH=N-CH=CH-$, $*-CH=CH-N=CH-$, $*-CH=CH-CH=N-$,

*-N=CH-CH=N-, *-CH=N-N=CH-, *-N(R⁷)-N=CB-, *-CH=N-N(R⁷)-, *-O-CH₂-O-, *-O-(CH₂)₂-O-, *-O-(CH₂)₃-O-, *-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-, *- (CH₂)₂-C(O)-, *-CH=CH-C(O)-O- o *-N=C(CF₃)-NH-, donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R³,

R⁷: -H, -alquilo inferior o -CO-alquilo inferior,

B: arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes, y R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo inferior u O-alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes).

Adicionalmente, la presente invención también se refiere a un compuesto novedoso, que es un derivado de diaminopirimidincarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ic) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque el grupo amino de la posición 2 es un grupo (fenil sustituido)etilamino.



(los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

R⁵: -H o -halógeno,

B: fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior y halógeno,

Y: enlace sencillo o -CH₂-, y

R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes).

Además, la presente invención también se refiere a un medicamento que comprende un derivado de diaminopirimidincarboxamida novedoso representado por la fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) anteriormente mencionada o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo, particularmente una composición farmacéutica que es eficaz como agente preventivo o terapéutico para enfermedades respiratorias tales como el asma, la EPOC y similares.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

Los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "alquileo" y "alquenileo" según se utilizan en la presente memoria significan cadenas hidrocarbonadas en forma de cadena lineal o en forma ramificada. El "alquilo inferior" es un alquilo C₁-C₆, preferiblemente un alquilo C₁-C₄, adicionalmente preferiblemente alquilo C₁-C₃ tal como metilo, etilo, isopropilo o similares. El "alquileo inferior" es un alquileo C₁-C₆, preferiblemente un alquileo C₁-C₄, adicionalmente preferiblemente un alquileo C₁-C₂. El "alquenilo inferior" significa que tiene uno o más enlaces dobles en posiciones opcionales de un alquilo alquilo C₂-C₆. El "alquinilo inferior" significa que tiene uno o más enlaces triples en posiciones opcionales de una cadena alquímica C₂-C₆, y el "alquenileo inferior" significa que tiene uno o más enlaces dobles en posiciones opcionales de un alquileo C₂-C₆.

El "halógeno" representa F, Cl, Br e I, preferiblemente F, Cl y Br.

El "alquilo inferior sustituido con halógeno" es un alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, preferiblemente un alquilo C₁-C₂ que tiene de 1 a 5 F, y sus ejemplos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y trifluoroetilo. El "alquileo inferior sustituido con halógeno" es un alquileo inferior sustituido con uno o más halógenos, preferiblemente un alquileo C₁-C₃ que tiene de 1 a 6 F.

Como "grupo arilo" se prefiere un grupo arilo monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Son más preferidos los grupos fenilo y naftilo. Además, un anillo de cicloalquilo de cinco a ocho miembros se puede fusionar con el grupo fenilo para formar, por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftilo o similares. El "grupo cicloalquilo" es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, y puede formar un anillo puenteado o un anillo espiro. Son preferidos los grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, y son más preferidos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y norbornilo.

El "cicloalquileo" significa un grupo divalente formado por medio de la eliminación de un átomo de hidrógeno en una posición opcional del "grupo cicloalquilo", y sus ejemplos incluyen ciclohexano-1,4-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo y similares.

El "heteroanillo saturado" representa a un grupo heteroanular monocíclico saturado de 4 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y un grupo heteroanular bicíclico o tricíclico en el que dichos

heteroanillos monocíclicos saturados están fusionados entre sí, o un heteroanillo monocíclico está fusionado con uno o varios anillos de cicloalquilo. Puede formar un óxido o dióxido a través de la oxidación de S o N como átomo anular, o puede formar un anillo puenteado o un anillo espiro. Sus ejemplos preferidos incluyen heteroanillos saturados tales como piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxolanilo, homomorfolinilo y similares, o anillos puenteados tales como 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptilo, 2,8-diazaspiro[4,5]decano y similares.

El "heteroarilo" representa un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y un grupo heteroanular bicíclico o tricíclico en el que están fusionados (i) grupos heteroarilo entre sí, (ii) heteroarilo y un anillo de cicloalquilo, (iii) heteroarilo y un anillo de benceno, (iv) heteroanillo saturado y heteroarilo o (v) heteroanillo saturado y un anillo de benceno. Puede formar un óxido o dióxido a través de la oxidación de S o N como átomo anular, o puede formar un anillo puenteado o un anillo espiro. Preferiblemente, se pueden ilustrar piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, cromanilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pirrolidinilo y similares.

El "grupo heteroanular" incluye "heteroanular saturado" y "heteroarilo" y "heteroanular parcialmente insaturado" anteriormente mencionados tales como dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidroxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, tetrahidropirimidinilo y similares.

El término "que puede tener uno o varios sustituyentes" significa "no sustituido" o "sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes".

El sustituyente en el "cicloalquilo que puede tener uno o varios sustituyentes" es un grupo que se puede utilizar como sustituyente de estos anillos, y es preferiblemente un grupo seleccionado del siguiente grupo G.

Grupo G: -alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, -arilo, -heteroanillo y oxo.

El sustituyente en el "arilo que puede tener un sustituyente" y "heteroanillo que puede tener uno o varios sustituyentes" es un grupo que se puede utilizar como sustituyente o sustituyentes de estos anillos, y es preferiblemente un grupo seleccionado del siguiente grupo P.

Grupo P: -alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo del grupo Q, -alquilo inferior sustituido con halógeno, -halógeno, -OH, -CN, -O-(alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo del grupo Q), -O-alquilo inferior sustituido con halógeno, -S-alquilo inferior, -NH₂, -NH-(alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo del grupo Q), -N-(alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo del grupo Q)₂, -CO-alquilo inferior, -alquilen inferior-OH, -alquilen inferior-heteroanillo, -alquilen inferior-fenilo, -heteroanillo, -CO-heteroanillo, -CHO, -CO₂H, -CO₂-alquilo inferior, -nitro, -SO-alquilo inferior, -SO₂-alquilo inferior y -NHCO-(alquilo inferior que puede estar sustituido con un grupo del grupo Q). A este respecto, heteroanillo y fenilo pueden estar sustituidos con -alquilo inferior, -halógeno o -OH.

El sustituyente en el "alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes" es un grupo que se puede utilizar como sustituyente o sustituyentes de estos anillos, y es preferiblemente un grupo seleccionado del siguiente grupo Q.

Grupo Q: -OH, -O-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, -NH₂, -NH-alquilo inferior, -N(alquil inferior)₂, -CO₂H, -CONH₂, -arilo y -heteroanillo. A este respecto, el arilo puede estar sustituido con -alquilo inferior, -halógeno o -OH, y el heteroanillo puede estar sustituido con -alquilo inferior, -OH u oxo.

El compuesto preferido entre los compuestos (I) útiles como ingrediente activo de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (Ia), fórmula (Ib) o fórmula (Ic), y en la otra realización preferida, R³ y R⁴ forman juntos *-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *-(CH₂)₂-N(R⁷)-, *-N(R⁷)-(CH₂)₃-, *(CH₂)₃-N(R⁷), *-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂- o *(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-. En este caso, como R⁷ se prefiere H, metilo o acetilo.

La realización preferida del compuesto (Ia) se muestra a continuación:

A¹ es preferiblemente CH, C-halógeno, C-(O-alquilo inferior) o N, más preferiblemente CH, C-halógeno o C-(O-alquilo inferior), adicionalmente preferiblemente CH o C-halógeno, muy preferiblemente CH.

R³ es preferiblemente -R⁰, -alquilo inferior sustituido con halógeno, -halógeno, -OR⁰,

-heteroanillo saturado, -alquilen inferior-heteroarilo o -alquilen inferior-heteroanillo saturado, más preferiblemente -H, -halógeno, -OH, -O-alquilo C₁-C₃ o -alquilen inferior-heteroanillo saturado, adicionalmente preferiblemente -H, -Cl, -F o -Br, donde dicho heteroanillo saturado pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior u oxo.

R⁴ es preferiblemente -X^a-heteroanillo saturado;

donde X^a es preferiblemente un enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -alquilen inferior-O-, -alquilen inferior-N(R⁰)- o -alquilen inferior-N(R⁰)CO-, más preferiblemente enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO- o -alquilen inferior-N(R⁰)CO-; es más preferido -O-piperidilo, -O-pirrolidilo, -O-quinuclidinilo, -O-tetrahidrofuranoilo, -O-tetrahidropiranilo, -CO-morfolinilo, -CO-piperidilo, -CO-piperazinilo, -S-tetrahidrofuranoilo, -SO₂-piperidilo, -SO₂-piperazinilo, -alquilen C₁-C₄-N(Me)-piperidilo, -alquilen C₁-C₄-N(Me)-tetrahidropiranilo, -alquilen C₁-C₄-pirrolidilo, -alquilen C₁-C₄-piperidilo, -alquilen C₁-C₄-piperazinilo, -alquilen C₁-C₄-morfolinilo, -alquilen C₁-C₄-tiomorfolinilo, -O-alquilen C₁-C₄-pirrolidilo, -O-alquilen C₁-C₄-piperidilo, -O-alquilen C₁-C₄-piperazinilo, -O-alquilen C₁-C₄-morfolinilo, -O-alquilen C₁-C₄-tiomorfolinilo, -piperidilo, -morfolinilo, -tiomorfolinilo, homomorfolinilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptilo, -piperazinilo o homopiperazinilo. En este caso, etileno o dimetiletileno es particularmente deseable como alquileno C₁-C₄. Además, El heteroanillo anteriormente mencionado que incluye piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidilo, tetrahidrofuranoilo y tetrahidropiranilo puede estar sustituido con alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior, -CO-alquilen inferior-N(alquil inferior)₂, alquilen(inferior)NHCO-alquilen inferior-N(alquil inferior)₂, -alquilen inferior-N(alquil inferior)₂, alquilen(inferior)CO₂H, -CO₂H, alquilen inferior -CO₂-alquilo inferior, -CO₂-alquilo inferior, alquilen(inferior)CONH₂, -CONH₂, alquilen(inferior)HNCONH₂, alquilen(inferior)NH-SO₂ alquilo inferior, alquilen(inferior)N(alquil inferior) -SO₂ alquilo inferior, -alquilen inferior-OH u oxo.

B es preferiblemente fenilo, indolilo, indazolilo, furilo o tienilo, y dichos fenilo, indolilo, indazolilo, furilo y tienilo pueden tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo P anteriormente mencionado.

En lo que se refiere a R¹ y R², se prefiere un caso en el que R¹ es H y R² es H o alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo Q anteriormente mencionado, es más preferido un caso en el que ambos de R¹ y R² son H.

Por lo tanto, en cuanto al compuesto (Ia), es más deseable un compuesto que consiste en una combinación de los grupos preferidos anteriormente mencionados.

La realización preferida del compuesto (Ib) se muestra a continuación:

A¹ es preferiblemente CH, C-halógeno, C-(O-alquilo inferior) o N. Más preferiblemente CH o C-halógeno, y muy preferiblemente CH.

R³ es preferiblemente -heteroanillo saturado, -O-heteroanillo saturado, -N(R⁰)-heteroanillo saturado o -alquilen inferior-heteroanillo saturado, más preferiblemente -alquilen inferior-heteroanillo saturado que incluye un átomo de nitrógeno, donde dicho heteroanillo saturado que incluye un átomo de nitrógeno puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 de alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior u oxo.

R⁴ es preferiblemente -H, -OH, -NH-CHO, -CON(R⁰)₂, -alquilen inferior sustituido con halógeno-OH, -alquilen inferior-NH₂, -alquilen inferior-NHCONH₂, -alquilen inferior-CO₂H, -alquilen inferior-CO₂-alquilo inferior, -alquilen inferior-CN, o -CH(alquilen inferior-OH)₂, o un grupo representado por la fórmula -X^a-R^{4a}, donde como X^a se prefiere un enlace sencillo, -O-, -CO-,

-S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -alquilen inferior-O-, -alquilen inferior-N(R⁰)- o -alquilen inferior-N(R⁰)CO-, y es más preferido un enlace sencillo, -O-, -CO-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO- o -alquilen inferior-N(R⁰)CO-; es más preferido -OH, -CON(R⁰)₂, -alquilen inferior sustituido con halógeno-OH, -alquilen inferior-CN o -CH(alquilen inferior-OH)₂, o un grupo representado por la fórmula -X^a-R^{4a}, es adicionalmente preferido

-CH(alquilen inferior-OH)₂ o un grupo representado por la fórmula -X^a-R^{4a} y es muy preferido -OH, -alquilen C₁-C₄-OH, -CH₂N(Me)₂, -alquilen C₁-C₄-N(Me)-cicloalquilo C₅-C₆ o -CH(CH₂OH)₂. En este caso, etileno o dimetiletileno es particularmente deseable como alquileno C₁-C₄. Además, el cicloalquilo anteriormente mencionado puede estar sustituido con alquilo inferior, OH, O-alquilo inferior o -N(alquil inferior)₂.

B es preferiblemente fenilo, indolilo, indazolilo, furilo o tienilo, y dichos fenilo, indolilo, indazolilo, furilo y tienilo pueden tener un sustituyente seleccionado del grupo P anteriormente mencionado.

En lo que se refiere a R¹ y R², se prefiere un caso en el que R¹ es H y R² es H o alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo Q anteriormente mencionado, es más preferido un caso en el que ambos de R¹ y R² son H.

Por lo tanto, en cuanto al compuesto (Ib), es más deseable un compuesto que consiste en una combinación de los grupos anteriormente preferidos.

La realización preferida del compuesto (Ic) se muestra a continuación:

R⁵ es preferiblemente -H, -Cl, -F o -Br, más preferiblemente -H o -Cl.

B es preferiblemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, arilo que puede tener uno o varios sustituyentes, cicloalquilo que puede tener uno o varios sustituyentes o heteroanillo que puede tener uno o varios sustituyentes, más preferiblemente fenilo, cicloalquilo C₃-C₈, indolilo, indazolilo, furilo, tienilo, adamantilo, norbornilo o tetrahidrofuranoilo, y dichos fenilo, indolilo, indazolilo, furilo y tienilo pueden tener uno

o varios sustituyentes seleccionados del grupo P anteriormente mencionado, y el cicloalquilo C₃-C₈ puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo G anteriormente mencionado.

Y es preferiblemente un enlace sencillo, o un grupo alquileo inferior que puede estar sustituido con OH u O-alquilo C₁-C₂, más preferiblemente enlace sencillo o un grupo alquileo C₁-C₆. Adicionalmente se prefiere un enlace sencillo, metileno, metilmetileno o etileno. Alternativamente, en el caso en el que B es H, como Y-B se prefiere 2-propilo, 2-metilpropilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo o 3-metilbutilo.

Los R¹ y R³ preferibles incluyen aquellos en los que R¹ es H y R² es H o alquilo inferior que puede tener uno o varios sustituyentes seleccionados entre el grupo Q anteriormente mencionado, más preferiblemente, aquellos en los que ambos de R¹ y R² son H.

Por lo tanto, en cuanto al compuesto (Ic), es más deseable un compuesto que consiste en una combinación de los grupos preferidos anteriormente mencionados.

Los compuestos particularmente deseables en lo que se refiere al compuesto (I) son los siguientes compuestos: 4-bencilamino-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2,6-difluorobencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2,5-difluorobencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2-metoxibencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2-fluoro-6-metoxibencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-[(1-metilpiperidin-3-il)oxi]fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo)fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-1-il]fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-(2-morfolin-4-iletóxi)fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-(β-D-glucopiranosilo)fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-bencilamino-2-[(2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-bencilamino-2-[(2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(3-cloro-2-tienil)metil]amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida y 2-[(3-(2-morfolin-4-iletil)fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida.

El compuesto (I) y los compuestos novedosos (Ia), (Ib) y (Ic) (más adelante "compuesto (I)") útiles como ingrediente activo de la presente invención pueden existir en forma de isómeros geométricos y tautómeros dependiendo de la clase de sustituyentes, y sus formas separadas o mezclas también están incluidos en la presente invención. Asimismo, puesto que el compuesto (I) tiene un átomo de carbono asimétrico en algunos casos, pueden estar presentes isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico. Las mezclas y las formas aisladas de estos isómeros ópticos están incluidos en la presente invención. Además, los compuestos preparados mediante el marcaje del compuesto (I) con radioisótopos están incluidos en la presente invención.

En algunos casos, el compuesto (I) forma una sal de adición de ácido o, dependiendo de la clase de sustituyentes, una sal con una base, y tales sales están incluidas en la presente invención con la condición de que sean sales farmacéuticamente aceptables. Sus ejemplos ilustrativos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales de amonio y similares. Adicionalmente, la presente invención también incluye diversos hidratos, solvatos y sustancias polimórficas del compuesto (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

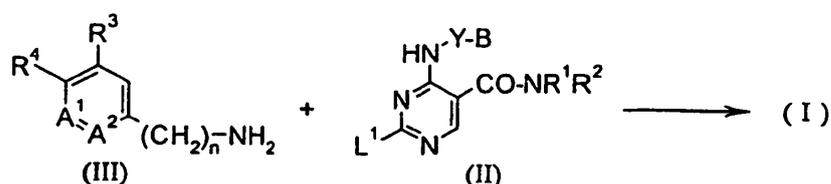
Además, también está incluido en la presente invención un profármaco farmacológicamente aceptable. El profármaco farmacológicamente aceptable es un compuesto que tiene el grupo de la presente invención que puede ser convertido en NH₂, OH, CO₂H o similares por medio de solvólisis o en condiciones fisiológicas. En cuanto a los grupos que puede formar profármacos, se pueden ilustrar los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157 - 2161 (1985) e "Iyakuhiin-no Kaihatsu (Development of Medicaments)" (escrito en Japonés, Hirokawa Shoten) vol. 7 Bunshi Sekkei (Molecular Design) 163 - 198 .

(Métodos de Producción)

El compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden producir empleando diversos métodos de síntesis conocidos convencionalmente, haciendo uso de las características basadas en su esqueleto alcalino o la clase de sustituyentes. En ese caso, dependiendo de la clase de grupo funcional, existe un caso en el que es eficaz desde el punto de vista de la técnica de producción proteger dicho grupo funcional o reemplazarlo por

un grupo que pueda ser convertido fácilmente en dicho grupo funcional en una fase de la sustancia o un intermedio. Los ejemplos de tal grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, los ejemplos de sus grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)" editado por Greene (T.W. Greene) y Wuts (P.G.M. Wuts), y estos se pueden seleccionar y utilizar opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. En tal método, se puede obtener un compuesto deseado introduciendo dicho grupo protector y llevando a cabo la reacción, y a continuación retirando el grupo protector según demande la ocasión, o convirtiéndolo en un grupo deseado. Además, se puede producir un profármaco del compuesto (I) introduciendo un grupo especificado en una fase de la sustancia o un intermedio similar al caso del grupo protector anteriormente mencionado, o llevando a cabo la reacción en la que se utiliza el compuesto (I) obtenido. La reacción se puede llevar a cabo empleando un método convencional conocido por los expertos en la técnica tal como una esterificación, amidación, carbamación, deshidratación general o similares.

A continuación se describen métodos de producción típicos de los compuestos de la presente invención en lo que se refiere al compuesto de fórmula (I), y los compuestos de fórmulas (Ia), (Ib) y (Ic) también se pueden producir de la misma manera.

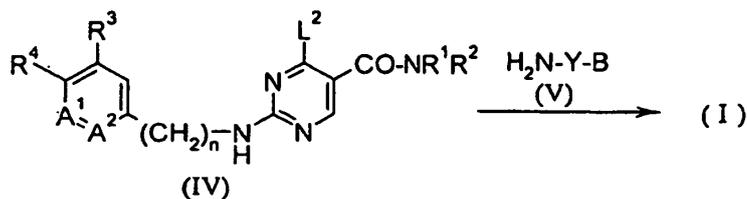
Método de Producción A**Reacción de sustitución (1)**

(En la fórmula, L^1 representa un grupo eliminable. Lo mismo se aplicará de aquí en adelante).

Este método de producción es un método en el que el compuesto (I) se obtiene permitiendo que un compuesto de pirimidina (II) reaccione con un compuesto amínico (III). En este caso, los ejemplos del grupo eliminable de L^1 incluyen un átomo de halógeno, metilsufanilo, metilsulfino, metilsulfonilo, 1*H*-benzotriazol-1-iloxi, metilsulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares.

La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como un hidrocarburo aromático (p. ej., benceno, tolueno, xileno o similares), un éter (p. ej., éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano o similares), un hidrocarburo halogenado (p. ej., diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o similares), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidona (NMP), acetato de etilo, acetonitrilo o similares, utilizando los compuestos (II) y (III) en una base equimolar o uno de ellos en una cantidad en exceso, de la temperatura ambiente a la temperatura de calentamiento a reflujo. La temperatura de reacción se puede ajustar opcionalmente de acuerdo con los compuestos. Dependiendo de los compuestos, a veces es ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica (preferiblemente diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina) o una base metálica (preferiblemente carbonato de potasio o hidróxido de sodio). Asimismo, dependiendo de los compuestos, a veces es ventajoso llevar a cabo la reacción en condiciones ácidas (en presencia de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano, una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo o similares) o en presencia de un ión fluoruro (fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutilamonio o similares).

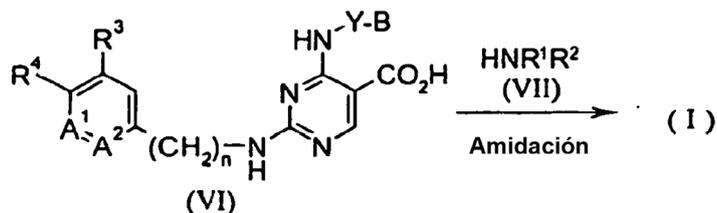
A este respecto, en caso de que el compuesto (I) tenga un grupo amino primario o secundario, éste se puede producir protegiendo los grupos amino del compuesto (II) y del compuesto (III) como compuestos sustancia de antemano con un grupo protector, llevando a cabo dicha reacción sustitución y a continuación retirando el grupo protector. El grupo protector se puede seleccionar opcionalmente entre los grupos protectores descritos "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado.

Método de Producción B**Reacción de sustitución**

(En la fórmula, L² representa un grupo eliminable. Lo mismo se aplicará de aquí en adelante).

Este método de producción es un método en el que el compuesto (I) se obtiene permitiendo que un compuesto de pirimidina (IV) reaccione con un compuesto amínico (V), y éste se puede producir de la misma manera que en el método descrito en el Método de Producción A anteriormente mencionado. En este caso, se puede utilizar un grupo similar al grupo eliminable L¹ anteriormente mencionado como grupo eliminable L².

Método de Producción C Reacción de amidación



Este método de producción es un método en el que el compuesto (I) se obtiene a través de la amidación de un derivado ácido carboxílico (VI).

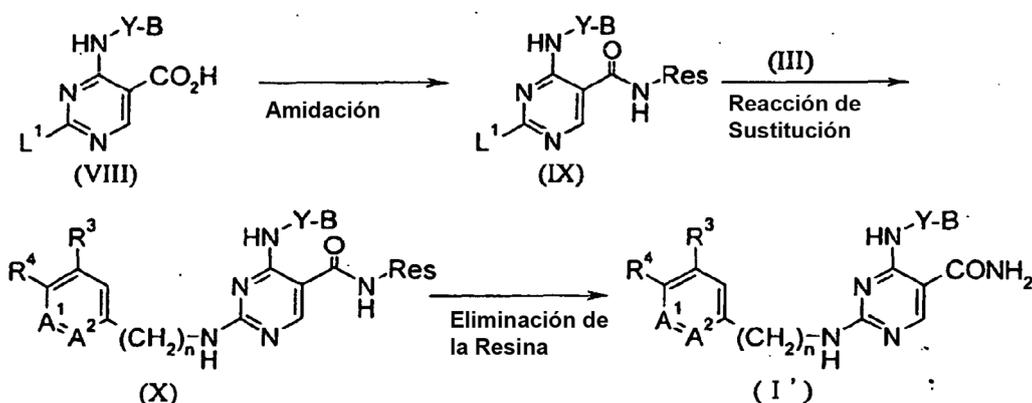
En esta reacción se puede utilizar un ácido carboxílico libre o un derivado reactivo del mismo como derivado ácido carboxílico (VI), y los ejemplos de dicho derivado reactivo incluyen haluros de ácido (cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares), anhídridos de ácido (anhídrido mixto obtenido por medio de la reacción con clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de bencilo, clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluenosulfónico, ácido isovalérico y similares, o anhídridos de ácido simétricos), ésteres activados (ésteres que se pueden preparar utilizando fenol, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HONSu) o similares que pueden estar sustituidos con un grupo captador de electrones tal como un grupo nitro, un átomo de flúor o similares), un éster de alquilo inferior, una azida de ácido y similares. Estos derivados reactivos se pueden producir de la manera habitual.

Cuando se utiliza un ácido carboxílico libre, es deseable utilizar un agente condensante (tal como (N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbisimidazol (CDI), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, reactivo Bop (Aldrich, USA), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), difenilfosforilazida (DPPA), oxiclorigo de fósforo, tricloruro de fósforo, trifenilfosfina/N-bromosuccinimida o similares), adicionalmente utilizando un agente aditivo (p. ej., HONSu, HOBt o similares) según demande la ocasión.

La reacción se lleva a cabo utilizando el derivado ácido carboxílico (VI) y una amina (VII) en una base equimolar o uno de ellos en una cantidad en exceso, en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo aromático, un hidrocarburo halogenado, un éter, DMF, DMA, NMP, acetato de etilo, acetonitrilo o similares, enfriando o calentando, preferiblemente de -20°C a 60°C. Dependiendo de la clase de derivados reactivos, a veces es ventajoso al efectuar un suave progreso de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base (preferiblemente trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares). La piridina puede servir también como disolvente.

Método de Producción

Síntesis en fase sólida



(En la fórmula, Res representa una resina para la síntesis en fase sólida. Lo mismo se aplicará de aquí en adelante.)

Este método de producción es un método de que se produce mediante un método de síntesis en fase sólida que consiste en las tres siguientes etapas.

5 (1) Fijación a una resina (amidación)

Un compuesto ácido carboxílico (VIII) y una resina para su uso en la síntesis en fase sólida que tiene un extremo amino (p. ej., una resina amino (metilada), una resina amídica de Rink o similares) se condensan de la misma manera que en el Método de Producción C anteriormente mencionado.

10 (2) Reacción de Sustitución

La producción se efectúa llevando a cabo una reacción de sustitución de la misma manera que en el Método de Producción A utilizando el compuesto amínico (III).

15 (3) Eliminación de la resina

20 Un compuesto (I') se produce eliminando la resina de un compuesto (X). La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción (p. ej., un hidrocarburo aromático, un éter, un hidrocarburo halogenado, un alcohol, DMF, DMA, NMP, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo o similares), mediante tratamiento con un ácido mineral (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o similares) o un ácido orgánico (p. ej., ácido trifluoroacético o similares). Resulta ventajoso en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un agente aditivo (p. ej., difluoroetanol, trietilsilano, triisopropilsilano, (tio)anisol o similares).

25 Método de Producción E Otros métodos de producción

Los compuestos de la presente invención que tienen varios grupos funcionales tales como un grupo amido, un grupo ureido, un grupo alquilamino y similares se pueden producir también utilizando los compuestos de la presente invención que tienen un grupo amino correspondiente y similares como sustancias y empleando un método obvio para los expertos en la técnica, un método de producción conocido convencionalmente o un método modificado del mismo. Por ejemplo, se pueden emplear las siguientes reacciones.

30 E-1: Amidación

Se pueden producir diversos compuestos amídicos permitiendo que diversos compuestos ácido carboxílico o derivados reactivos de los mismos reaccionen con un compuesto de la presente invención que tiene un grupo amino. El Método de Producción C anteriormente mencionado se puede emplear en esta reacción. Además, se pueden preparar diversos derivados de sulfonamida mediante el uso de diversos derivados de ácido sulfónico (son deseables derivados reactivos tales como haluros de ácido sulfónico, anhídridos de ácido sulfónico y similares) en lugar de los compuestos ácido carboxílico.

40 E-2: Ureación

Se puede producir permitiendo que agentes de ureación tales como un derivado de ácido cianico (p. ej., cianato de sodio, cianato de potasio o similares), un derivado isocianato, urea, bromuro de cianógeno y similares reaccionen con los compuestos de la presente invención que tienen un grupo amino, sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción (p. ej., un hidrocarburo aromático, un éter, un hidrocarburo halogenado, un alcohol, agua, DMF, DMA, NMP, piridina, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo o similares). Estos disolventes se pueden utilizar solos o en forma de una mezcla de dos o más. A veces resulta ventajoso al efectuar el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido (p. ej., ácido acético, ácido clorhídrico o similares) o una base (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o similares). La reacción se puede llevar a cabo de la temperatura de refrigeración a la de calentamiento a reflujo, y la temperatura de reacción se puede ajustar opcionalmente dependiendo del compuesto,

55 E-3: Alquilación (1)

Los grupos alquilo se pueden introducir permitiendo que los compuestos que tienen un grupo amino reaccionen con diversos agentes alquilantes (p. ej., haluros de alquilo, ésteres de ácido alquilsulfónico y similares) de la manera habitual. Además, en caso de que se produzca una amina secundaria a partir de una amina primaria, se puede emplear un método en el que se elabora una vez una sustancia en una forma trifluoroacetilamínica, se alquila y a continuación se hidroliza (Tetrahedron Letters, 1978, 4987 y similares).

60 E-4 Alquilación (2)

Los compuestos alquilados se pueden producir sometiendo compuestos que tienen grupo amino a una alquilación

reductiva con diversos compuestos carbonílicos. La reacción se puede llevar a cabo empleando un método descrito, por ejemplo, en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (Maruzen)" editado por The Chemical Society of Japan (4ª edición, vol. 20, 1992, 300).

5 E-5: Oxidación

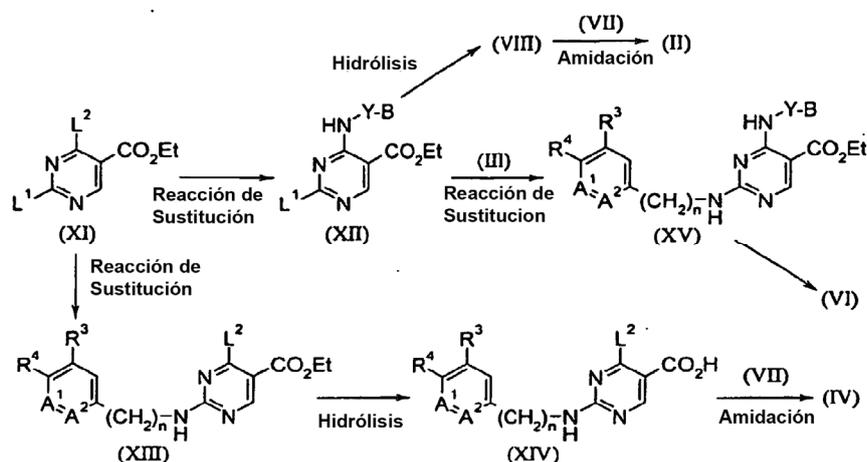
Los compuestos óxidos se pueden obtener mediante tratamiento de los compuestos que tienen grupos amino terciarios o anillos aromáticos que contienen nitrógeno (p. ej., piridina y similares) con diversos agentes oxidantes. La reacción se puede llevar a cabo empleando un método descrito, por ejemplo, en "Jikken Kagaku Koza (Maruzen)" editado por The Chemical Society of Japan (4ª edición, vol. 23, 1991, 271).

15 E-6: Reducción

Un compuesto que tiene grupo amino se puede producir sometiendo un compuesto que tiene un grupo oxidoamino a un tratamiento reductor (p. ej., reacción con hidrogenosulfito de sodio o similares).

Método de Producción F Método de producción de los compuestos estructurales

Los compuestos estructurales que se van a utilizar en la producción del compuesto (I) se pueden producir de la manera habitual, por ejemplo, utilizando reacciones conocidas convencionalmente mostradas en la siguiente ruta de síntesis.



En el esquema de reacción anterior, la reacción de sustitución se puede llevar a cabo de la misma manera que en el Método de Producción A o B anteriormente mencionado, y la amidación de la misma manera que en el Método de Producción C anteriormente mencionado, respectivamente. Las condiciones de desprotección del grupo carboxilo descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado se puede aplicar a la hidrólisis, y también se pueden utilizar otro éster alquílico, éster bencílico y similares en lugar del éster etílico.

Los productos de reacción obtenidos por medio de los respectivos métodos de producción anteriormente mencionados se pueden aislar y purificar como compuestos libres, sales de los mismos o diversos solvatos tales como hidratos y similares. Las sales se pueden producir sometiéndolas a tratamientos de formación de sales.

El aislamiento y la purificación se pueden llevar a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diferentes tipos de cromatografía y similares.

Se pueden aislar diversos tipos de isómeros de la manera habitual haciendo uso de una diferencia fisicoquímica entre isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos se pueden separar por medio de un método de resolución óptica general tal como cristalización fraccionada o cromatografía. Además, los isómeros ópticos también se pueden producir a partir de un compuesto material ópticamente activo apropiado.

Aplicabilidad Industrial

Según se confirma por medio de los siguientes Ejemplos, el compuesto (I) útil como ingrediente activo de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de la activación de STAT 6 superior y es útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias (asma, CODP y similares) y enfermedades alérgicas (rinitis,

dermatitis y similares), en las que están implicado STAT 6.

Además, puesto que el compuesto (I) tiene una potente actividad inhibidora de la activación de STAT 6 en comparación con la actividad inhibidora de la activación de inmunocitos por una estimulación de los receptores de antígenos y tiene compuestos que tienen una selectividad de 100 veces o más, es útil como agente preventivo o terapéutico anteriormente mencionado que tiene menos acción sobre la función de inmunosupresión. A este respecto, la inhibición de la activación de inmunocitos por una estimulación de los receptores de antígenos se puede evaluar, por ejemplo, basándose en la inhibición del aumento de la concentración de calcio intracelular en una cepa de células B (células RAMOS) mediante la estimulación por anticuerpo anti-IgM y la inhibición de la producción de IL-2 a partir de una célula T derivada de bazo de ratón mediante la estimulación por anticuerpo anti-CD3.

La preparación farmacéutica que contiene uno o dos o más de los compuestos (I) o sales de los mismos como ingrediente activo se prepara utilizando un portador, una carga y otros aditivos utilizados generalmente en la preparación de medicamentos.

Su administración puede ser en forma de administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones y similares, o administración parenteral a través de inyectables tales como inyectables intravenosos, inyectables intramusculares o similares, supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones y similares. La dosis es decidida opcionalmente en respuesta a cada caso, tomando en consideración los síntomas, la edad, el sexo y similares de cada sujeto al que vaya a ser administrada, pero es generalmente de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por día por adulto en el caso de la administración oral, y ésta se administra una vez al día o dividiéndola en 2 a 4 dosis diarias, o se encuentra en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto en el caso de la inyección intravenosa y ésta se administra una vez al día o dividiéndola en dos o más dosis diarias. Además, en el caso de la administración transnasal, ésta se administra generalmente dentro del intervalo de 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto, una vez al día o dividiéndola en dos o más dosis diarias, y en el caso de la inhalación, ésta se administra generalmente en el intervalo de 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por día por adulto, una vez al día o dividiéndola en dos o más dosis diarias.

En cuanto a la composición sólida de la presente invención para su administración oral, se utilizan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En tal composición sólida, se mezclan una o más sustancias activas con al menos un excipiente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato de aluminio y magnesio o similares. En la forma habitual, esta composición puede contener aditivos inactivos tales como un lubricante (p. ej., estearato de magnesio o similares), un agente disgregante (p. ej., sal de sodio de carboximetilalmidón o similares), y un agente coadyuvante de la solubilización. Según requiera la ocasión, los comprimidos o las píldoras se pueden revestir con un revestimiento de azúcar o una película de un agente de revestimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables y similares y contiene un disolvente inerte utilizado generalmente tal como agua purificada o etanol. Además del disolvente inerte, esta composición puede contener agentes auxiliares tales como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente suspensor, así como un edulcorante, un agente corrector, un agente aromático o un antiséptico.

Los inyectables para su administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas asépticas. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyectables y solución salina fisiológica. El disolvente no acuoso incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal (p. ej., aceite de oliva o similares), alcohol (p. ej., etanol o similares), polisorbato 80 (Nombre de fábrica) y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente isotónico, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante, un agente coadyuvante de la solubilización y similares. Estos se esterilizan, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro de retención de bacterias, combinación con un germicida o irradiación. Alternativamente, se produce una composición sólida estéril, que se puede utilizar mediante disolución o suspensión en agua estéril u otro disolvente estéril para inyectables antes de su uso.

En el caso de las inhalaciones y las preparaciones transmucosales tales como las preparaciones transnasales, se utilizan aquellas en estado sólido, líquido o semisólido, y éstas se pueden producir de acuerdo con métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir opcionalmente excipientes (p. ej., lactosa, almidón y similares), y también un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un espesante y similares. Se puede utilizar un dispositivo apropiado para la inhalación y la exhalación para su administración. Por ejemplo, utilizando un dispositivo o pulverizado conocido convencionalmente tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, se puede administrar un compuesto solo o en forma de polvo de una mezcla prescrita, o en forma de una disolución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. El dispositivo de inhalación de polvo seco o similares puede ser para un uso de administración sencillo o múltiple, y se pueden utilizar cápsulas que contienen polvo seco o polvo. Alternativamente,

puede ser un pulverizador en aerosol a presión o similar que utilice un propelente apropiado tal como un clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono o un gas apropiado similar.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

Lo siguiente describe ilustrativamente la presente invención basándose en los Ejemplos, pero estos no deben limitar el alcance de la presente invención. Los métodos de producción de los compuestos materiales se muestran en los Ejemplos de Referencia. Además, métodos de producción de los compuestos que están incluidos en la fórmula (I) pero no están incluidos en la fórmula (Ia), (Ib) o (Ic) se muestran en los Ejemplos de Producción.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Ejemplos de Referencia y las tablas que se muestran más adelante. EjR: número de ejemplo de referencia, EjP: número de ejemplo de producción, Ej: número de ejemplo, Comp: Número de compuesto, Estr: fórmula estructural, Sín: método de producción (las figuras muestran los números de ejemplo o de ejemplo de producción producidos de la misma manera), Me: metilo, Et: etilo, Pr: 1-propilo, iPr: 2-propilo, Bu: butilo, tBu: terc-butilo, Boc: tBu-O-CO-, Ac: acetilo, Ms, Me-SO₂-, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Bz: benzoilo, cPr: ciclopropilo, cBu : ciclobutilo, cPen : ciclopentilo, cHex : ciclohexilo, cHep: cicloheptilo, coct: ciclooctilo, 2Ad: 2-adamantilo, 2Py: 2-piridilo, 3Py: 3-piridilo, 4Py: 4-piridilo, 3Qui: 3-quinolilo, Dat: datos fisicoquímicos (F: FAB-MS (M + H)⁺; FN: FAB-MS (M - H)⁻; ESI: ESI-MS (M + H)⁺; EI: EI-MS (M + H)⁺; RMN1: δ (ppm) del pico característico del RMN H1 en DMSO-d₆; RMN2: δ (ppm) del pico característico de RMN H1 en CDCl₃; PF: punto de fusión (°C); Sal: sal (sin descripción: libre; HCl: hidrocloreto; el número muestra la proporción de componentes ácidos, por ejemplo, 2HCl significa dihidrocloreto)). Además, el número antes de cada sustituyente indica la posición de sustitución, y la presencia de dos o más números indica dos o más sustituciones. Por ejemplo, 2-MeO-Ph indica 2-metoxifenilo, y 2,4-F₂-Ph indica 2,4-difluorofenilo.

Ejemplo de Referencia 1

Se permitió que un compuesto Boc obtenido dejando que 4-(2-aminoetil)anilina reaccione con dicarbonato de terc-butilo en THF reaccionara con ácido fórmico en diclorometano en presencia de hidrocloreto de WSC, obteniéndose de ese modo un compuesto de formilaminofenilo. Este se trató adicionalmente con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo en acetato de etilo para obtener hidrocloreto de 4-(2-aminoetil)fenilformamida. F: 165.

Ejemplo de Referencia 2

La 3-(2-morfolin-4-ilet)anilina se obtuvo mediante tratamiento de 3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)anilina con hidruro de litio y aluminio en THF. F: 207.

Ejemplo de Referencia 3

Se permitió que un compuesto obtenido dejando que bromuro de 4-nitrobencilo y 2-(morfolin-4-il)etilamina experimenten reacción en DMF en presencia de carbonato de potasio reaccionara con carbonato de di-terc-butilo en 1,4-dioxano, obteniéndose de ese modo un compuesto Boc. Este se sometió adicionalmente a hidrogenación catalítica en metanol en presencia de paladio/carbono al 10% para obtener 4-aminobencil-(2-morfolin-4-ilet)carbamato de terc-butilo. F: 336.

Ejemplo de Referencia 4

En presencia de trietilamina, se permitió que una disolución en tolueno de ácido 2-(4-nitrofenil)propiónico reaccionara con DPPA a temperatura ambiente y a continuación calentando, y adicionalmente se permitió que reaccionara con terc-butanol calentando, obteniéndose de ese modo un compuesto Boc (F: 366). El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 1-(4-aminofenil)etilcarbamato de terc-butilo. RMN1: 1,23 (3 H, d, J = 8,8 Hz), 1,35 (9 H, s), 6,48 (2 H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de Referencia 5

Se permitió que el ácido 4-(4-nitrofenil)butanoico y piperidina experimentaran reacción en DMF utilizando hidrocloreto de WSC y HOBt, se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para reducir el grupo nitro, y a continuación se redujo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, y el compuesto resultante se sometió a sal formación utilizando una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo disolución para obtener dihidrocloreto de 4-(4-piperidin-1-ilbutil)anilina. F: 233.

Ejemplo de Referencia 6

Se efectuó la N-metilación de N-(4-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida permitiéndole que reaccionara con hidruro de

sodio y yoduro de metilo en DMF, y el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener N-(4-aminofenil)-N-metilmorfolino-4-carboxamida. F: 236.

5 Ejemplos de Referencia 7 y 8

Se permitió que 4-fluoronitrobenzoceno y 2,6-dimetilmorfolina experimentaran reacción en DMF en presencia de diisopropiletilamina, y a continuación los isómeros cis y trans se separaron y purificaron mediante una cromatografía en columna de gel de sílice y se sometieron respectivamente a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener cis-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 7; F: 207) y trans-4-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)anilina (Ejemplo de Referencia 8; F: 207).

Ejemplo de Referencia 9

Se permitió que 2-fluoro-4-nitrotolueno y p-formaldehído experimentaran reacción en DMSO en presencia de metóxido de sodio, y a continuación el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 3-fluoro-4-(2-hidroxietil) anilina. F: 156.

Ejemplo de Referencia 10

Se permitió que el ácido 3,4,5-trifluorobenzoico reaccionara con etanol en presencia de ácido sulfúrico concentrado y a continuación se permitió que reaccionara con morfolina en una disolución de DMF, obteniéndose de ese modo éster etílico de ácido 3,5-difluoro-(4-morfolin-4-il)benzoico (EI (M⁺): 271). Éste se hidrolizó adicionalmente en metanol con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y a continuación se permitió que reaccionara con DPPA en tolueno en presencia de trietilamina a temperatura ambiente, se calentó, y adicionalmente se permitió que reaccionara con terc-butanol calentando, obteniéndose de ese modo un compuesto Boc (F: 315). Tratando adicionalmente con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, se obtuvo hidrocloreuro de 3,5-difluoro-4-(morfolin-4-il)anilina. F: 215.

30 Ejemplo de Referencia 11

Se permitió que el éster etílico de ácido 2-cloro-4-:[3-(1-hidroxietil)fenil]amino}pirimidin-5-carboxílico sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 99/31073 e hidrocloreuro de 2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etilamina experimentaran reacción de 80 a 90°C en NMP en presencia de diisopropiletilamina, y el compuesto resultante se permitió que reaccionara con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio calentando en una mezcla disolvente de metanol-THF para obtener ácido 2-[[2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etil]amino]-4-[[3-(1-hidroxietil)fenil]amino}pirimidin-5-carboxílico. F: 463

Ejemplo de Referencia 12

Se permitió que el éster etílico de ácido 2,4-dicloropirimidin-5-carboxílico reaccionara con tiometilato de sodio a -10°C en THF en presencia de cloruro de benciltrietilamonio y a continuación se permitió que reaccionara con hidrocloreuro de tiramina a 70°C en NMP en presencia de diisopropiletilamina. El compuesto resultante se hidrolizó en metanol utilizando hidróxido de sodio 1 M, disolución acuosa y a continuación se trató en NMP con amoníaco acuoso en presencia de hidrocloreuro de WSC y HOBT para convertirlo en un compuesto carboxamida que se permitió adicionalmente que reaccionara con ácido m-cloroperbenzoico en NMP, obteniéndose de ese modo 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida. F: 321.

Ejemplo de Referencia 13

Se permitió que el éster etílico de ácido 2-cloro-4-(metiltio)pirimidin-5-carboxílico reaccionara con 4-(morfolin-4-il)anilina a 90°C en NMP en presencia de cloruro de hidrógeno/dioxano 4 M y adicionalmente se trató de la misma manera que en y después de la hidrólisis del Ejemplo de Referencia 12 para obtener 4-(metilsulfinil)-2-[[4-(4-oxidomorfolin-4-il)fenil]amino}pirimidin-5-carboxamida. F: 378.

Ejemplo de Referencia 14

Se permitió que el éster etílico de ácido 4-cloro-2-metiltiopirimidin-5-carboxílico y bencilamina experimentaran reacción en acetonitrilo en presencia de diisopropiletilamina y adicionalmente se trataron de la misma manera que en y después de la hidrólisis del Ejemplo de Referencia 12 para obtener 4-bencilamino-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida. F: 307.

Ejemplo de Referencia 15

La 2-(benzotriazol-1-iloxi)-4-[[3-(1-hidroxietil)fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida se sintetizó de la misma manera que el método de Ejemplo de Referencia 6 en el documento WO 99/31073. F: 392.

Ejemplo de Referencia 16

Se permitió que el éster etílico de ácido 2,4-dicloropirimidin-5-carboxílico y m-toluidina experimentaran reacción en acetonitrilo en presencia de diisopropilamina para obtener éster etílico de ácido 2-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxílico. Dicho compuesto éster se hidrolizó en THF con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y se permitió que el compuesto ácido carboxílico resultante reaccionara con cloruro de oxalilo en diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de DMF y a continuación se trató con una mezcla de amoníaco acuoso y hielo para obtener 2-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida. F: 263.

Ejemplo de Referencia 17

La 2-[[4-(aminometil)fenil]amino]-N-metil-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 8 que se describe más adelante, utilizando 2-cloro-N-metil-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida y (4-aminofenil)metilcarbamato de terc-butilo. F: 363.

Ejemplo de Referencia 18

La 2-benciloxi-6-fluorobencilamina se obtuvo reduciendo la 2-benciloxi-6-fluorobenzamida de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2. F: 232.

Ejemplo de Referencia 19

El dihidrocloruro de 4-(2-morfolin-4-il-etoxi)anilina se obtuvo llevando a cabo la hidrogenación catalítica de 1-[2-(4-nitrofenoxi)etil]morfolina de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3 y a continuación se trató con cloruro de hidrógeno/acetato de etilo 4 M. F: 223.

Ejemplo de Referencia 20

Se permitió que 1-(4-nitrofenil)pirrolidin-3-ol y cloruro de metanosulfonilo experimentaran reacción en THF en presencia de trietilamina. Se permitió que el compuesto resultante y cianuro de sodio experimentaran reacción en 1-metil-2-pirrolidona calentando. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo. RMN2: 1,48 (9H, s), 3,12 - 3,19 (2 H, m), 6,46 - 6,50 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 21

Se permitió que 1-(4-nitrofenil)piperazina e hidrocloreuro de N,N-dimetilglicina experimentaran reacción utilizando hidrocloreuro de WSC y HOBt en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de trietilamina. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 1-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]-2-dimetilaminoetanol. RMN2: 2,30 (6 H, s), 3,74 - 3,76 (4 H, m), 6,64 - 6,68 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 22

Se permitió que 2-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]etanol y cloruro de metanosulfonilo experimentaran reacción en THF en presencia de trietilamina. Se permitió que el compuesto resultante y morfina experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-[4-(2-morfolin-4-iletal)piperidin-1-il]anilina. RMN2 (CDCl₃): 3,21 - 3,45 (4 H, m), 3,71 - 3,80 (4 H, m), 6,63 - 6,66 (2 H, m).

Ejemplo de Referencia 23

La 6-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona se trató de la misma manera que la N-metilación mostrada en el Ejemplo de Referencia 6, y el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 6-(4-aminofenil)-N-metilmorfolin-3-ona. F: 207.

Ejemplo de Referencia 24

La 6-(4-aminofenil)-N-metilmorfolin-3-ona se trató de la misma manera que la reducción mostrada en el Ejemplo de

Referencia 2 y adicionalmente se trató con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo en acetato de etilo para obtener dihidrocloruro de 4-(4-metilmorfolin-2-il)fenilamina. F: 193.

Ejemplo de Referencia 25

5 Se permitió que la (R)-5-fenilmorfolin-3-ona reaccionara con ácido nítrico en ácido sulfúrico concentrado, y la (R)-5-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona resultante (F: 223) se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener (R)-5-(4-aminofenil)morfolin-3-ona. F: 193.

Ejemplo de Referencia 26

10 Se permitió que 4-fluoronitrobenzoceno e hidrocloreuro de piperidin-4-ona experimentaran reacción en THF en presencia de carbonato de potasio. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con hidruro de sodio y dietilfosfonoacetato de etilo en THF. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener éster etílico de ácido [1-(4-aminofenil)piperidin-4-il]acético. RMN2: 1,27 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,33 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 6,66 - 6,89 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 27

20 La (R)-5-(4-nitrofenil)morfolin-3-ona se trató con borano-THF en THF, y se permitió que el compuesto resultante reaccionara con di-dicarbonato de terc-butilo en diclorometano para obtener un compuesto Boc (F: 309) que con posterioridad se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener éster terc-butílico de ácido (R)-3-(4-aminofenil)morfolino-4-carboxílico. F: 279.

Ejemplo de Referencia 28

25 Se permitió que el 2-[1-(4-nitrofenil)piperidin-4-il]etanol y cloruro de metanosulfonilo experimentaran reacción en THF en presencia de trietilamina. Se permitió que el compuesto resultante y ftalimiduro de potasio experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de yoduro de potasio. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con monohidrato de hidrazina en cloroformo-metanol. Se permitió que el compuesto resultante y di-dicarbonato de terc-butilo experimentaran reacción calentando en THF. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener {2-[1-(4-aminofenil)-piperidin-4-il]etil}-carbamato de terc-butilo. FN: 318.

Ejemplo de Referencia 29

35 Se permitió que 1-(4-nitrofenil)piperazina y N-(3-bromopropil)ftalimida experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de carbonato de potasio. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con monohidrato de hidrazina en THF. Se permitió que el compuesto resultante y di-dicarbonato de terc-butilo experimentaran reacción en THF. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener {3-[4-(4-aminofenil)-piperazin-1-il]propil}carbamato de terc-butilo. F: 335.

Ejemplo de Referencia 30

45 Se permitió que 1-(4-nitrofenil)piperazina y 4-bromobutanoato de etilo experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de carbonato de potasio. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-[4-(4-aminofenil)-piperazin-1-il]butanoato de etilo. F: 264.

Ejemplo de Referencia 31

50 Se permitió que 4-Fluoronitrobenzoceno y éster etílico de ácido morfolino-3-carboxílico experimentaran reacción a 100°C en DMSO en presencia de diisopropiltilamina, y a continuación el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener éster etílico de ácido 4-(4-aminofenil)morfolino-3-carboxílico. ESI: 251.

Ejemplo de Referencia 32

60 Se permitió que 1-(4-nitrofenil)piperazina y 4-bromobutironitrilo experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de carbonato de potasio. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con ácido polifosfórico calentando y a continuación se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]butanamida. F: 263.

Ejemplo de Referencia 33

Se permitió que 4-fluoronitrobenzoceno y 1-metilpirrolidin-3-ol experimentaran reacción en 1-metilpirrolidona en presencia de hidruro de sodio. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-(1-metilpirrolidin-3-il)oxoanilina. F: 193.

Ejemplo de Referencia 34

Se permitió que 1-(4-nitrofenil)piperazina y N-(3-bromopropil)ftalimida experimentaran reacción calentando en 1-metil-2-pirrolidona en presencia de carbonato de potasio. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con monohidrato de hidrazina en THF. Se permitió que el compuesto resultante reaccionara con isocianato trimetilsililo en THF y a continuación se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener {3-[4-(4-aminofenil)piperazin-1-il]propil}urea. F: 276.

Ejemplo de Referencia 35

Se añadieron 3-fluoronitrobenzoceno y 2-morfolin-4-iletilamina, y el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 y a continuación se trató con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo en acetato de etilo para obtener hidrocloreto de 3-[N-(2-morfolin-4-iletil)amino]anilina. F: 222.

Ejemplo de Referencia 36

Se permitió que 2-morfolin-4-il-5-nitrofenol y 4-(2-cloroetil)morfolina experimentaran reacción en DMF en presencia de carbonato de potasio, y a continuación el compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 y adicionalmente se trató con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo en acetato de etilo para obtener hidrocloreto de 4-morfolin-4-il-3-(2-morfolin-4-iletoksi)anilina. F: 308.

Ejemplo de Referencia 37

Se permitió que 6-hidroxi-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona reaccionara con anhídrido trifluorometanosulfónico en diclorometano en presencia de 2,6-lutidina y dimetilaminopiridina, y el compuesto resultante se introdujo con gas monóxido de carbono en una mezcla de metanol, DMF, trietilamina, acetato de paladio y 1,3-bis(difenilfosfino)propano para obtener un compuesto éster metílico (F: 220). Con posterioridad, éste se hidrolizó en metanol con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, se permitió que reaccionara con DPPA a temperatura ambiente en tolueno en presencia de trietilamina, se calentó, y a continuación se permitió que reaccionara con terc-butanol calentando para obtener un compuesto Boc (F: 277). Éste se trató adicionalmente con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo para obtener hidrocloreto de 6-amino-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EI: 176.

Ejemplo de Referencia 38

La 2-metil-2H-isoquinolin-1-ona se sometió a hidrogenación catalítica en una atmósfera de hidrógeno en etanol en presencia de paladio/carbono. Se permitió que el compuesto resultante y ácido nítrico concentrado experimentaran reacción en ácido sulfúrico concentrado. El compuesto resultante se sometió a hidrogenación catalítica de la misma manera que se ha mostrado en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 7-amino-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. RMN2: 2,88 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,13 (3 H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 39

La 2-metoxi-5-metilbenzamida se trató de la misma manera que la reducción mostrada en el Ejemplo de Referencia 2 y adicionalmente se trató con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo para obtener 2-metoxi-5-metilbencilamina. F: 152.

Ejemplo de Referencia 40

El 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo se trató con borohidruro de sodio y sulfato de dimetilo en THF para obtener 5-hidroximetil-2-fluorobencilamina. F: 156.

Ejemplo de Referencia 41

La 2,6-Dimetoxibencilamina se trató con ácido bromhídrico al 48% para obtener hidrobromuro de 2,6-dihidroxibencilamina. F: 140.

Ejemplo de Referencia 42

5 Mediante tratamiento de 3-fluorobenzonitrilo con N-metiletanolamina calentando, se obtuvo 3-(N-2-hidroxietil-N-metilamino)benzonitrilo (F: 177). Este benzonitrilo se trató de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2 para obtener 3-(N-2-hidroxietil-N-metilamino)bencilamina. F: 181.

Ejemplo de Referencia 43

10 El ácido 4-nitrocínámico y 1-metilpiperidina se condensaron de la misma manera que la amidación mostrada en el Ejemplo de Referencia 5, y a continuación el nitro grupo se redujo en etanol utilizando polvo de cinc y cloruro de calcio de para obtener 4-[(1E)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-propen-1-il]anilina. ESI: 246.

Ejemplo de Referencia 44

15 Se permitió que 1-Boc-piperazina y cloruro de 4-nitrobenzoilo de experimentaran reacción en DMF en presencia de trietilamina, y a continuación el grupo nitro se redujo de la misma manera que la hidrogenación catalítica mostrada en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-(4-aminobenzoil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo. ESI: 307.

Ejemplo de Referencia 45

20 Se permitió que 1-Boc-piperazina y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo experimentaran reacción en DMF en presencia de trietilamina, y a continuación el grupo nitro se redujo de la misma manera que la hidrogenación catalítica mostrada en el Ejemplo de Referencia 3 para obtener 4-[(4-aminofenil)sulfonil]piperazino-1-carboxilato de terc-butilo. FN: 340.

25 **Ejemplo de Referencia 46**

30 Se permitió que 4-yodonitrobenzeno y 5-oxo-[1,4]diazepan-1-carboxilato de terc-butilo experimentaran reacción en 1,2-diclorobenceno en presencia de polvo de cobre y carbonato de potasio, y a continuación el grupo nitro se redujo en etanol utilizando polvo de cinc y cloruro de calcio de para obtener 4-(4-aminofenil)-5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo. ESI: 340.

Ejemplo de Referencia 47

35 Después de permitir que el 4-[(4-nitrofenil)acetil]piperazino-1-carboxilato de terc-butilo y bromoacetato de metilo experimentaran reacción en DMF en presencia de hidruro de sodio, el grupo nitro se redujo de la misma manera que la hidrogenación catalítica mostrada en el Ejemplo de Referencia 3, y a continuación éste se trató con hidruro de litio y aluminio y se sometió a formación de sales de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 para obtener trihidrocloruro de 3-(4-aminofenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-1-ol. ESI: 264.

40 **Ejemplo de Referencia 48**

45 La 1-[(4-nitrofenil)acetil]piperidina se alquiló con bromoacetato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 47, se hidrolizó con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio en metanol, y a continuación se condensó con 1-metilpiperazina de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 5 para obtener 1-metil-4-[3-(4-nitrofenil)-4-oxo-4-piperidin-1-ilbutanoil]piperazina (ESI: 389). Este compuesto de piperazina se sometió a reducción del nitro grupo de la misma manera que la hidrogenación catalítica mostrada en el Ejemplo de Referencia 3 y a continuación se trató con hidruro de litio y aluminio para obtener 4-[3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(piperidin-1-ilmetil)propil]anilina. ESI: 331.

50 Además, los compuestos de Ejemplos de Referencia 49 a 51 se obtuvieron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 2, y los compuestos de Ejemplos de Referencia 52 y 53 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, los compuestos de Ejemplos de Referencia 54 y 55 de la misma manera que la hidrogenación catalítica mostrada en el Ejemplo de Referencia 3, los compuestos de Ejemplos de Referencia 56 a 77 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 7, el compuesto de Ejemplo de Referencia 78 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 9, los compuestos de Ejemplos de Referencia 79 a 86 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11, el compuesto de Ejemplo de Referencia 87 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 12, el compuesto de Ejemplo de Referencia 88 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13, el compuesto de Ejemplo de Referencia 89 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 14, los compuestos de Ejemplos de Referencia 90 a 103 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16, los compuestos de Ejemplos de Referencia 104 y 105 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 19, los compuestos de Ejemplos de Referencia 106 y 107 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 23, el compuesto de Ejemplo de Referencia 108 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 25, el compuesto de Ejemplo de Referencia 109 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 27, el compuesto de Ejemplo

de Referencia 110 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 32, el compuesto de Ejemplo de Referencia 111 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 33, el compuesto de Ejemplo de Referencia 112 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35, los compuestos de Ejemplos de Referencia 113 y 114 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 39, los compuestos de Ejemplos de Referencia 115 a 118 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 40, y el compuesto de Ejemplo de Referencia 119 de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 42. Las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Referencia 49 a 119 se muestran en Tablas 1 a 5,

Ejemplo 1

A una disolución en 8 ml de NMP de 750 mg de 4-bencilamino-2-metilsulfonilpirimidin-5-carboxamida se le añadieron 765 mg de hidrocloreto de 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etilamina y 1,07 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol : amoníaco acuoso) y los cristales brutos resultantes se recrystalizaron (metanol-acetato de etilo) para obtener 280 mg de 4-bencilamino-2-{{2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil}amino}pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 2

Una disolución de 30 ml diclorometano de 4,0 g de cloruro de 2-cloro-4-{{3-metilfenil}amino}pirimidin-5-carbonilo se añadió a -50°C a una mezcla de 1,32 g de una disolución acuosa de metilamina al 40%, 2,53 ml de diisopropiletilamina y 10 ml de THF, seguido de agitación durante 30 minutos. Esta mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 30 ml de ácido clorhídrico 1 M y hielo y se extrajo con cloroformo. Después de lavar la capa orgánica con salmuera saturada y evaporar con posterioridad el disolvente, se elaboró una porción de 800 mg porción de 3,30 g del compuesto de 5-carboxamida resultante en 8 ml de una disolución de NMP, se mezcló con 1,05 g de 4-(2-aminoetil)-2,6-diclorofenol y 1,26 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol) y a continuación se recrystalizó (metanol-THF) para obtener 265 mg de 2-{{2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etil}amino}-N-metil-4-{{3-metilfenil}amino}pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 3

Una disolución en 5 ml de NMP de 352 mg de 4-morfolinoanilina se mezcló con 0,95 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano y 400 mg de 4-bencilamino-2-cloropirimidin-5-carboxamida, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el producto precipitado se recogió mediante filtración. El sólido recogido se mezcló con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con una mezcla disolvente de THF-acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se cristalizó añadiendo metanol y a continuación se recrystalizó (metanol-THF) para obtener 264 mg de 4-bencilamino-2-{{4-(morfolin-4-il)fenil}amino}pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 4

A -7°C, se añadieron gradualmente 429 mg de mCPBA a una disolución en 5 ml de DMA de 397 mg de 4-bencilamino-2-{{4-(piperidin-1-ilmetil)fenil}amino}pirimidin-5-carboxamida, seguido de agitación durante 30 minutos. Después de la concentración de la mezcla de reacción, el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) y a continuación se recrystalizó (metanol-acetato de etilo) para obtener 228 mg de 4-bencilamino-2-{{4-{{1-oxidopiperidil-1-il}metil}fenil}amino}pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 5

Una disolución en 10 ml de 1,4-dioxano de 738 mg de 4-(4-{{5-(aminocarbonil)-4-(bencilamino)pirimidin-2-il}amino}fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se mezcló con 2,77 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano y 3 ml de agua, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se mezcló con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo-THF. Después del lavado de la capa orgánica con salmuera saturada y de la posterior evaporación del disolvente, el sólido resultante se recrystalizó (THF-etanol) para obtener 413 mg de 4-bencilamino-2-{{4-(piperazin-1-il)fenil}amino}pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales de color marfil.

Ejemplo 6

Una disolución en 7 ml de DMF de 564 mg de 4-bencilamino-2-[[4-(piperidin-4-iloxo)fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 175 mg de formalina acuosa al 35% y 452 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) y a continuación se recrystalizó (THF-metanol) para obtener 273 mg de 4-bencilamino-2-[[4-(1-metilpiperidin-4-iloxo)fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 7

Una porción de 20 ml de una mezcla disolvente de THF-metanol (2:1) de 290 mg de 4-[(2-benciloxi-6-fluorobencil)amino]-2-[[4-(morfolin-9-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida sintetizada de la misma manera que en el Ejemplo de Producción 13 se mezcló con 50 mg de paladio-carbono al 10%, seguido de agitación durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y a continuación se mezcló con 100 mg de paladio-carbono al 10%, seguido de agitación durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración de la mezcla de reacción y la posterior evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). Mediante la recrystalización de los cristales brutos resultantes (THF-metanol), se obtuvieron 117 mg de 4-[(2-hidroxi-6-fluorobencil)amino]-2-[[4-(morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 8

Una disolución en 5 ml piridina de 304 mg de 4-(2-aminobencil)amino-2-[[4-(morfolin-4-il]fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 0,1 ml de anhídrido acético enfriando con hielo y a continuación seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y a continuación el producto precipitado se recogió mediante filtración. Mediante el lavado del sólido recogido (metanol-THF), se obtuvieron 285 mg de 4-(2-acetilaminobencil)amino-2-[[4-(morfolin-4-il]fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 9

Una disolución en 15 ml THF-metanol (1:1) de 750 mg de 1-(4-[[5-(aminocarbonil)-4-(bencilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)piperidino-4-carboxilato de etilo se mezcló con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, seguido de agitación calentando a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y metanol. Mediante la recrystalización del sólido resultante en una mezcla disolvente de THF-metanol, se obtuvieron 361 mg de 1-(4-[[5-(aminocarbonil)-4-(bencilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)piperidino-4-carboxílico en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 10

Enfriando con hielo, se añadieron 0,05 ml de cloruro de metanosulfonilo a una mezcla de 300 mg de 4-bencilamino-2-[[4-(2-aminometilmorfolin-4-il]fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida, 0,25 ml de trietilamina y 5 ml de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de la concentración de la mezcla de reacción, el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). Los cristales brutos resultantes se disolvieron en una mezcla disolvente de metanol-THF y se mezclaron con 0,5 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y adicionalmente se recrystalaron (etanol-agua) para obtener 285 mg de hidrocloreuro de 4-bencilamino-2-[[4-(2-[[[(metilsulfonil)amino]metil]morfolin-4-il]fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 11

Una porción de 5 ml de una disolución en 1-metil-2-pirrolidona de 400 mg de 4-bencilamino-2-[[4-(piperazin-1-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 0,12 ml de bromoacetato de etilo y 200 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y la capa orgánica se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el residuo obtenido evaporando el disolvente se lavó con metanol para obtener [4-(4-[[5-(aminocarbonil)-4-(bencilamino)pirimidin-2-il]amino]fenil)piperazin-1-il]acetato de etilo en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 12

Una disolución en 5 ml de THF-5 ml de metanol de 680 mg de 4-bencilamino-2-[[4-(2-N-metil-N-trifluoroacetilaminometilmorfolin-4-il]fenil]amino]pirimidino-5-carboxamida se mezcló con 518 mg de carbonato de

potasio y 4 ml de agua, seguido de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-amoniaco acuoso) para obtener 500 mg de cristales brutos. Una porción de 120 mg de los cristales brutos se disolvieron en una mezcla disolvente de metanol-THF y se mezcló con 0,3 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y a continuación se recrystalizaron (etanol-agua) para obtener 110 mg de dihidrocloruro de 4-bencilamino-2-[(4-{2-[(metilamino)metil]morfolin-4-il})fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido de color verde pálido.

10 Ejemplo 13

Una porción de 780 mg de (2-{1-[4-(4-bencilamino-5-carbonilpirimidin-2-ilamino)fenil]piperidin-4-il}etil)carbamato de terc-butilo se mezcló con 10 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, el residuo resultante se mezcló con hidróxido de sodio 1 M, y el sólido formado de este modo se recogió mediante filtración. El sólido se disolvió en cloroformo-metanol, se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se disolvió en cloroformo-metanol y se mezcló con una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/dioxano. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se recrystalizó en THF-metanol-agua para obtener 215 mg de trihidrocloruro de 2-((4-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]fenil]amino)-4-(bencilamino)pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

20 Ejemplo 14

Una disolución en 5 ml de metanol que contenía 80 mg de 4-(bencilamino)-2-[[4-(β-D-acetilglucopiranosiloxi)fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con metóxido de sodio, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró añadiendo una resina de intercambio iónico (Dowex 50WX8-100) y a continuación se concentró, y los cristales resultantes se lavaron con metanol para obtener 22 mg de 4-(bencilamino)-2-[[4-(β-D-glucopiranosiloxi)fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales de color pardo pálido.

30 Ejemplo 15

Una porción de 10 ml de una disolución en 1-metil-2-pirrolidona que contenía 800 mg de 2-[[4-(piperidin-4-iloxi)fenil]amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 0,12 ml de yoduro de metilo y 300 mg de carbonato de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación a 60°C durante 30 minutos. A esto se le añadió adicionalmente una porción de 0,1 ml de yoduro de metilo, seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con agua y a continuación se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-amoniaco acuoso) y adicionalmente se recrystalizó en etanol para obtener 197 mg de 2-[[4-[(1-metilpiperidin-4-y1)oxi]fenil]amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 1

45 Una porción de 6 ml de una disolución en NMP que contenía 600 mg de 2-(benzotriazol-1-iloxi)-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 538 mg de 2-(3-bromo-4-hidroxifenil)etilamina y 0,72 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se evaporó el disolvente, y a continuación el residuo resultante se recrystalizó (etanol-THF) para obtener 200 mg de 2-[[2-(3-bromo-4-hidroxifenil)etil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 2

55 Una porción de 6 ml de una disolución en NMP que contenía 533 mg de 2-cloro-4-[(3-etilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 624 mg de hidrocloreuro de 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etilamina y 0,87 ml de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se evaporó el disolvente, y a continuación el residuo resultante se recrystalizó (metanol-THF) para obtener 460 mg de 2-[[2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil]amino]-4-[(3-etilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 3

Una porción de 8 ml de una disolución en NMP que contenía 800 mg de 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4-(metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 373 mg de ciclohexilamina y 0,87 ml de diisopropiltilamina, seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol), y los cristales brutos resultantes se recrystalizaron (metanol-acetato de etilo) para obtener 547 mg de 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4-ciclohexilaminopirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 4,

Una porción de 4 ml de una disolución en DMF que contenía 352 mg de ácido 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxílico se mezcló con 223 mg de hidrocloreto de WSC, 157 mg de HOBt y 103 mg de 2-dimetilaminoetilamina, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) y a continuación se recrystalizó (hexano-acetato de etilo) para obtener 291 mg de N-(2-dimetilaminoetil)-2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 5

Una porción de 10 ml de una disolución en NMP que contenía 500 mg de dihidrocloreto de 2-[[4-(aminometil)fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida sintetizado mediante el método descrito en el Ejemplo 8 del documento WO 99/31073 se mezcló con 0,53 ml de trietilamina y 0,12 ml de anhídrido acético, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se trituró con metanol, y se lavó para obtener 270 mg de 2-[[4-[(acetilamino)metil]fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Producción 6

Una mezcla disolvente de 20 ml de ácido acético-10 ml de THF que contenía 500 mg de dihidrocloreto de 2-[[4-(aminometil)fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 5,76 g de cianato de potasio, que se añadió en dividiéndolo en 6 porciones, a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetonitrilo. El sólido resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener 150 mg de 4-[(3-metilfenil)amino]-2-[(4-ureidometilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de Producción 7

Una porción de 10 ml de una disolución en NMP que contenía 1,0 g de dihidrocloreto de 2-[[4-(aminometil)fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 0,83 ml de trietilamina y, enfriando con hielo, con 0,4 ml de trifluoroanhídrido acético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar la capa orgánica con salmuera saturada, se evaporó el disolvente, y el residuo se cristalizó en cloroformo-hexano para obtener 660 mg de un compuesto trifluoroacetilamínico. Una porción de 7 ml de una disolución de DMF que contenía 640 mg del compuesto trifluoroacetilamínico se mezcló con 400 mg de carbonato de potasio y 0,11 ml de yodometano, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener 280 mg de compuesto N-metilado. Una mezcla disolvente de 5 ml de metanol-5 ml de THF que contenía 160 mg del compuesto N-metilado se mezcló con 2 ml de se concentró amoníaco acuoso, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El sólido resultante se recrystalizó (metanol-agua) para obtener 100 mg de 2-[[4-[(metilamino)metil]fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 8

Una mezcla de 1,0 g de 2-cloro-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida, 1,6 g de 4-aminobencil(2-morfolin-4-iletíl)carbamato de terc-butilo, 1,33 ml de diisopropiletilamina y 10 ml de NMP se agitó durante la noche a 130°C. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol). A continuación, una porción de 750 mg de los 780 mg del compuesto resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una mezcla disolvente de 75 ml de metanol y 30 ml de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación los cristales resultantes se lavaron con metanol para obtener 510 mg de trihidrocloruro de 4-[(3-metilfenil)amino]-2-[(4-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]metil]fenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 9

Una porción de 7 ml de una disolución de DMF que contenía 685 mg de dihidrocloruro de 2-[[4-(aminometil)fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 0,45 ml de trietilamina, 420 mg de formalina acuosa al 35% y 1,09 g de triacetoxiborohidruro de sodio, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua, se concentró y a continuación se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso) para obtener cristales brutos. Esto se disolvió en una mezcla disolvente de metanol-acetato de etilo y se mezcló con 1 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, y los cristales precipitados de este modo se recogieron mediante filtración y adicionalmente se recrystalizaron (metanol-agua) para obtener 164 mg de dihidrocloruro de 2-[[4-(dimetilamino)metil]fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 10

Una mezcla de 2,0 g de 2-cloro-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 1,25 g de alcohol 4-aminofenétílico, 1,99 ml de diisopropiletilamina y 10 ml de NMP se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con agua y acetato de etilo, y el sólido precipitado de este modo se recogió mediante filtración y se recrystalizó (metanol) para obtener 560 mg de 2-[[4-(2-hidroxietyl)fenil]amino]-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales de color amarillo pálido.

Ejemplo de Producción 11

Una porción de 5 ml de una disolución en NMP que contenía 300 mg de 4-bencilamino-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 122 mg de p-anisidina y 58 mg de fluoruro de potasio, seguido de agitación de 90 a 100°C durante 21 horas. Durante este periodo, se añadieron tres veces 58 mg de fluoruro de potasio. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se mezcló con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) y a continuación se recrystalizó (metanol-THF) para obtener 82 mg de 4-bencilamino-2-[(4-metoxifenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo de Producción 12

Una porción de 6 ml de una disolución en NMP que contenía 303 mg de 4-ciclohexilamino-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 1,05 ml de una disolución 1 M de fluoruro de n-tetrabutilamonio/THF, seguido de agitación a 90°C durante 1 hora. A continuación, esto se mezcló con 200 mg de 4-morfolinanilina y 2,77 ml de una disolución 4 M de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se mezcló con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo con una mezcla disolvente de acetato de etilo-THF. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol) para obtener 54 mg de 4-ciclohexilamino-2-[(4-morfolinofenil)amino]pirimidin-5-carboxamida en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo de Producción 13

Una mezcla de 450 mg de 4-metilsulfonil-2-[[4-[(N-oxidomorfolin-4-il)metil]fenil]amino]pirimidin-5-carboxamida, 0,29 ml de isopropilamina, 0,24 ml de diisopropiletilamina y 5 ml de DMA se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción en enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con 8 ml de hidrogeno sulfito de sodio al 5%, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH 9 añadiendo 0,5 ml de amoníaco acuoso concentrado, se diluyó con agua y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y a continuación se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en

columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso), y el aceite de color pardo pálido resultante se cristalizó en acetato de etilo para obtener 50 mg de 2-[[4- (morfolinometil)fenil]amino]-4-(2-propilamino)pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

5 Ejemplo de Producción 14

Una porción de 1 ml de una disolución en cloroformo que contenía 11,7 mg de 4-metilsulfinil-2-((4-[(N-oxidomorfolin-4-il)metil]fenil)amino)pirimidin-5-carboxamida se mezcló con 5,1 mg de ciclopropilamina y 5,8 mg de diisopropiletilamina, seguido de agitación a 90°C durante 15 horas. Se añadió una porción de 1 ml de una disolución acuosa que contenía 50 mg de hidrogeno sulfito de sodio a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Esto se mezcló con 0,1 ml de amoníaco acuoso y se extrajo con 2 ml de cloroformo. Mediante la evaporación del disolvente a presión reducida y fraccionamiento del residuo por medio de una HPLC (Wakosil-II 5C₁₈AR, HCOOH-H₂O al 0,1%/MeOH = 7/3 - 0/10), se obtuvieron 2,6 mg de 4-ciclopropilamino-2-(4-morfolin-4-ilmetilfenilamino)-pirimidin-5-carboxamida.

15 Ejemplo de Producción 15

Una porción de 1 ml de una disolución en THF que contenía 7,9 mg de 4-bencilamino-2-cloropirimidin-5-carboxamida y 3,7 mg de anilina, seguido de agitación a 90°C durante 20 horas, que a continuación se mezcló con 60 mg de cloruro de PS-tosilo (fabricado por Argonaut Technologies, 2,44 mmol/g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se mezcló con 2 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 2 ml de cloroformo. Mediante la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 6,6 mg de 4-bencilamino-2-fenilaminopirimidin-5-carboxamida.

25 Ejemplos de Producción 16 a 57

Una porción de 960 mg de 2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]amino]-4- (metilsulfinil)pirimidin-5-carboxamida se disolvió en 100 ml de n-butanol y se dispensó en porciones de 1,0 ml en 96 tubos de ensayo. Se añadieron disoluciones en DMF 1,0 M de los compuestos amínicos correspondientes en porciones de 50 µl, seguido de agitación a 100°C durante 10 horas.

El disolvente se evaporó a presión reducida, y cada uno de los productos brutos resultantes se disolvió en 500 µl de metanol y se purificó por medio de fraccionamiento mediante HPLC utilizando el peso molecular como desencadenante mediante la medición simultánea del EM, obteniéndose de ese modo los compuestos de los Ejemplos de Producción 16 a 57.

Ejemplos de Producción 58 a 73

Cada uno de los ácidos 2-cloro-4-(amino sustituido)pirimidin-5-carboxílicos que tenían varios grupos amino sustituyentes en la posición 4 de la pirimidina se mezcló con resina Rink Amide AM, que se prepara como una forma amínica por medio de la eliminación del grupo Fmoc mediante tratamiento con piperazina, y con una mezcla disolvente de diclorometano y DMF, adicionalmente se mezcló con diisopropilcarbodiimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La resina se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano, DMF, THF y metanol por ese orden. Se repitió la misma serie de lavados de nuevo una vez, y finalmente se lavó con éter dietílico. Mediante el secado de la resina a presión reducida, se obtuvieron diversos tipos de 2-cloro-4-(amino sustituido)pirimidin-5-carboxamida (resina) adheridos a la resina a través de un átomo de nitrógeno del radical amido se obtuvieron. Las resinas resultantes se añadieron respectivamente en porciones de 100 mg (equivalentes a 40 µM) a dos pocillos de la vasija de reacción de un sintetizador (SY-2000, Shimadzu Corp.). Una porción de 1,0 ml de una disolución 0,5 M en NMP de hidrocloreuro de tiramina o hidrocloreuro de 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etilamina y 200 µl de una disolución 2,5 M en NMP de diisopropiletilamina se añadieron a cada pocillo y se sacudieron a 100°C durante 12 horas. Después de descargar la mezcla de reacción mediante filtración, cada resina se lavó con DMF (dos veces), diclorometano, DMF, THF, metanol y THF en ese orden. La resina se mezcló con 4 ml de una disolución en diclorometano de ácido trifluoroacético al 40% y se sacudió a temperatura ambiente durante 5 minutos. Cada resina se retiró mediante filtración para recoger la mezcla de reacción. Mediante la evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron cada uno de los compuestos de los Ejemplos de Producción 58 a 73. Las muestras de los compuestos que tenían una pureza de 50% o menos se purificaron mediante fraccionamiento en una HPLC utilizando el peso molecular como desencadenante mediante la medición simultánea del EM.

60 Ejemplos de Producción 74 a 93

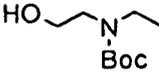
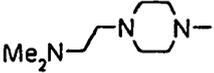
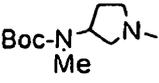
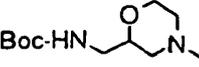
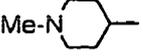
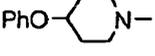
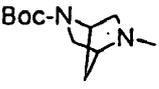
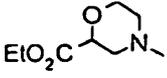
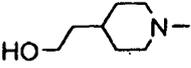
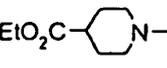
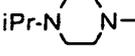
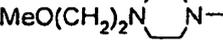
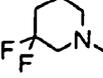
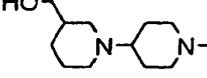
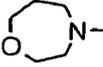
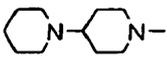
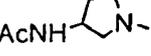
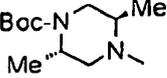
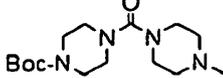
Una porción de 1,09 g de ácido 2-[2-(4-hidroxifenil)etilamino]-4-((3-metilfenil)amino)pirimidin-5-carboxílico se disolvió en 200 ml de DMF y se dispensó en porciones de 2,0 ml en 96 tubos de ensayo. Se añadieron a cada tubo de ensayo una porción de 35 µl de una disolución 1,0 M de HOBt/DMF y 70 mg de una resina de PS-carbodiimida (fabricada por Argonaut Technologies) (1,0 - 1,5 mmol/g). Con posterioridad, se añadieron disoluciones 1,0 M en

5 DMF de compuestos amínicos correspondientes a los compuestos diana en porciones de 25 μ l y se sacudieron durante la noche a temperatura ambiente. Añadiendo 70 mg de resina amínica PS-tris (3 - 5 mmoles/g) y agitando a temperatura ambiente durante 3 horas, el ácido 2-(2-[(4-hidroxifenil)etil]amino)-4-[(3-metilfenil)amino]pirimidin-5-carboxílico y HOBt que no habían reaccionado se unieron a la resina amínica PS-tris. Retirando la resina mediante filtración y evaporando el disolvente a presión reducida, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos de Producción 74 a 93.

10 Los compuestos de los Ejemplos 16 a 258 y de los Ejemplos de Producción 94 a 275 mostrados en las siguientes Tablas 6 a 20 se obtuvieron respectivamente de la misma manera que los métodos de los Ejemplos o Ejemplos de Producción anteriormente mencionados. Las estructuras y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos 1 a 258 y de los Ejemplos de Producción 1 a 275 se muestran en las siguientes Tablas 6 a 20.

15 Además, las estructuras de otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 21 a 25. Estos se pueden sintetizar fácilmente utilizando los métodos descritos en los métodos de producción y los ejemplos anteriormente mencionados y los métodos obvios para los expertos en la técnica, o métodos modificados de los mismos.

Tabla 1

					
EjR	R ⁴	Dat	EjR	R ⁴	Dat
52		F: 267	66		RMN2: 2,27 (6H,s), 3,05-3,08 (4H, m), 3,63-6,67 (2H, m)
53		F: 219	67		RMN2: 1,48 (9H,s), 3,12-3,19 (2H, m), 6,46-6,50 (2H, m)
54		F: 191	68		F:338
55		F: 191	69		F: 269 Sal: HCl
56		F: 290	70		F: 250
57		RMN2: 2,55-2,61 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 6,62-6,66 (2H, m)	71		RMN2: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,40-3,48 (4H, m), 6,62-6,66 (2H, m)
58		F: 220	72		F: 236
59		F: 213 Sal: HCl	73		ESI: 290
60		F: 193 Sal: 2HCl	74		ESI: 260
61		F:220	75		EI: 265
62		F: 306	76		ESI: 390

63		F: 195 Sal: HCl	77		ESI: 207
64		F: 256 Sal:HCl	104		EI:193 Sal:HCl
65		ESI:299	106		F: 207
107		F: 207	110		RMN1: 2,89 (2H, s), 2,92-2,95 (4H, m), 6,47-6,50 (2H, m)
108		F: 193	111		RMN2: 1,46 (9H,s), 4,05-4,08 (1H, m), 6,67-6,79 (2H, m)
109		F: 279			

Tabla 2

EjR	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Dat
87	Cl	HO	Cl	2	F: 389
88	H		H	0	F: 392

Tabla 3

EjR	Estr.	Dat	EjR	Estr.	Dat
49		F:167	113		F:148 Sal HCl
50		F:181	114		F:158

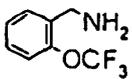
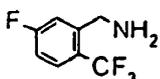
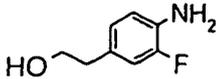
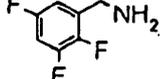
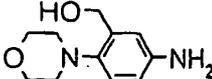
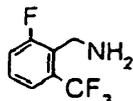
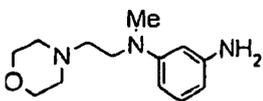
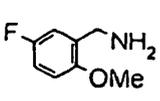
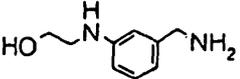
EjR	Estr.	Dat	EjR	Estr.	Dat
51		F:192 Sal HCl	115		F:194 Sal HCl
78		F: 156	116		F:162 Sal HCl
105		F: 209 Sal HCl	117		F:194 Sal HCl
112		EI: 236 Sal HCl	118		F:156 Sal HCl
			119		F:167

Tabla 4

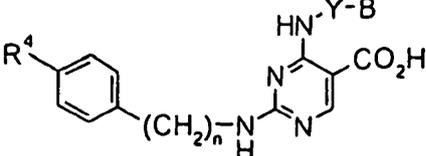
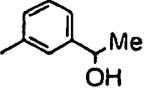
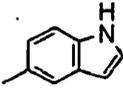
					
EjR	R ⁴	n	Y-B	Dat	
79	HO	2	1 3-Me-Ph	F: 365	
80	HOCH ₂ CH ₂	0		F: 395	
81	HOCH ₂ CH ₂	0		FN: 388	
82	HOCH ₂ CH ₂	0	2,6-F ₂ -Ph	F: 387	
83	HOCH ₂ CH ₂	0	3,5-F ₂ -Ph	F: 387	
84	HOCH ₂ CH ₂	0	2,5-F ₂ -Ph	F: 387	
85	HOCH ₂ CH ₂	0	3,4-F ₂ -Ph	RMN: 2,69 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,32-7,44 (2H, m), 8,70 (1H, s)	
86	HOCH ₂ CH ₂	0	2,4-F ₂ -Ph	RMN: 2,67 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,07-7,09 (4H, m), 8,69 (1H, s)	

Tabla 5

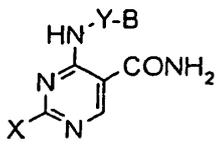
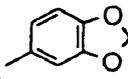
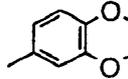
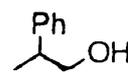
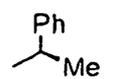
							
EjR	Y-B	X	Dat	EjR	Y-B	X	Dat
89	cHex	MeSO ₂	F: 299	97	3-Et-Ph	Cl	F: 277
90	3-CN-Ph	Cl	F: 274	98	3-F ₃ C-Ph	Cl	F: 317
91		Cl	F: 293	99		Cl	FN: 305
92	Bn	Cl	F: 263	100	-CH ₂ -(2-F-Ph)	Cl	F: 281
93	-CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	Cl	F: 299	101	-CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	Cl	F: 299
94		Cl	F: 293	102		Cl	F: 277
95	-CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	Cl	FN: 329	103	-CH ₂ -(2-O ₂ N-Ph)	Cl	F: 308
96	-CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	Cl	F: 317				

Tabla 6

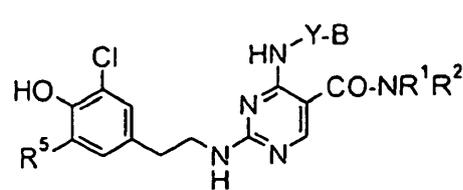
							
Ej.	Sín	R ⁵	R ¹	R ²	-Y-B	Dat	
1	Ej. 1	H	H	H	Bn	F: 398 ; RMN1: 4,60-4,66 (2H, m ancho), 8,38 (0,7H, s), 8,45 (0,3H, s), 9,87 (1H, s)	
2	Ej. 2	Cl	Me	H	3-Me-Ph	F: 446 ; RMN1: 2,75-2,79 (5H, m), 8,49 (0,7H, s), 8,54 (0,3H, s), 9,88 (1H, s)	
16	Ej. 1	Cl	H	H	Bn	F: 432 ; RMN1: 4,60-4,66 (2H; m ancho), 8,38 (0,7H, s), 8,45 (0,3H, s), 9,85 (1H, s)	
17	Pre 3	Cl	H	H	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	F: 468	

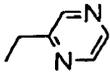
Tabla 7

Ej.	Sín	-Y-B	Dat	Ej.	Sín	-Y-B	Dat
18	Ej. 3	Bn	F: 419	25	Pre 14	CH ₂ (2-Cl-Ph)	F: 453
19	Pre 14	CH ₂ (3-Cl-Ph)	F: 453	26	Pre 14	CH ₂ (2-F ₃ C-Ph)	F: 487
20	Pre 14		F: 409	27	Pre 14	CH ₂ (2-MeO-Ph)	F: 449
21	Pre 14		F: 425	28	Pre 14	CH ₂ (3-F ₃ C-Ph)	F: 487
22	Pre 14	CH ₂ -2Py	F: 420	29	Pre 14	CH ₂ (3-MeO-Ph)	F: 449
23	Pre 14	CH ₂ -3Py	F: 420	30	Pre 14	CH ₂ (4-Cl-Ph)	F: 453
24	Pre 14	CH ₂ -4Py	F: 420	31	Pre 14	CH ₂ (4-F ₃ C-Ph)	F: 487
				32	Pre 14	CH ₂ (4-MeO-Ph)	F: 449

Tabla 8

Ej.	Sín	-Y-B	Dat
3	Ej. 3	Bn	F: 405 ; RMN1: 3,71-3,74 (4H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,33-7,35 (4H, m), 8,51 (1H, s)
7	Ej. 7	CH ₂ -(2-F-6-HO-Ph)	F: 439 ; RMN1: 3,70-3,73 (4H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 8,47 (1H, s), 10,25 (1H, s)
8	Ej. 8	CH ₂ -(2-AcHN-Ph)	F: 462
33	Pre 13	CH ₂ -(2-Me-Ph)	F: 419
34	Pre 13	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 439 ; RMN1: 2,95-3,03 (m, 4H), 4,72 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 7,48-7,53 (m, 1H), 8,53 (s, 1H)
35	Pre 13	CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 435 ; RMN1: 2,97-3,05 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,61 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 8,50 (s, 1H)
36	Pre 13	CH ₂ -(2,4-F ₂ -Ph)	F: 441
37	Pre 13	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	F: 459 ; RMN1: 3,00-3,08 (m, 4H), 4,83 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 7,43-7,52 (1H, m), 8,52 (s, 1H)
38	Pre 13	CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	F: 441 ; RMN1: 2,98-3,03 (m, 4H), 4,66 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,04-7,12 (m, 1H), 8,52 (s, 1H)

ES 2 373 226 T3

39	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-Cl-Ph)	FN: 455: RMN1: 2,98-3,04 (4H, m), 4,67 (d, 2H, J = 5,8 Hz), 7,34-7,39 (m, 1H), 8,53 (1H, s)
40	Pre 13	CH ₂ -(2-HO-Ph)	F: 421
41	Pre 13	CH ₂ -(3-MeO-Ph)	F: 435 ; RMN1: 2,97-3,05 (4H, m), 3,70 (s, 3H), 4,62 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,51 (1H, s)
42	Pre 13	CH ₂ -(2,5-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465 ; RMN1: 2,96-3,04 (4H, m), 3,80 (s, 3H), 4,58 (2H, d, J = 4,7 Hz), 8,50 (1H, s)
43	Pre 13	CH ₂ -(3-F-Ph)	F: 423 ; RMN1: 2,97-3,04 (4H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,34-7,41 (m, 1H), 8,52 (1H, s)
44	Pre 13	CH ₂ -(3-F ₃ C-Ph)	F: 473 : RMN1: 2,96-3,03 (4H, m), 4,75 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,95-7,04 (m, 2H), 8,52 (1H, s)
45	Pre 13	CH ₂ -(2,3-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465 : RMN1: 2,97-3,03 (4H, m), 3,82 (s, 3H), 4,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,50 (1H, s)
46	Pre 13		F: 407
47	Pre 13	CH ₂ -(3-HOCH ₂ -Ph)	F: 433 : RMN1: 2,95-3,04 (4H, m), 4,60 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, s)
48	Pre 13	CH ₂ -(2,3-F ₂ -Ph)	F: 441 : RMN1: 2,97-3,03 (4H, m), 4,74 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,28-7,36 (m, 1H), 8,53 (1H, s)
49	Pre 13	CH ₂ -(4-F-Ph)	F: 423
50	Pre 13	CH ₂ -(2-EtO-Ph)	F: 449
51	Pre 13	CH ₂ -(2,4-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465
52	Pre 13	CH ₂ -(2,6-Me ₂ -Ph)	F: 433
53	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-Me-Ph)	F: 437 : RMN1: 2,20 (3H, s), 4,66 (2H, d, J = 4,5 Hz), 7,08-7,11 (3H, m), 8,51 (1H, s)
54	Pre 13	CH ₂ -(2-(Et ₂ NCH ₂)-Ph)	F: 490
55	Pre 13	CH ₂ -(3-HO-Ph)	F: 421 : RMN1: 2,96-3,05 (4H, m), 4,58 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, s)
56	Pre 13	CH ₂ -(3,5-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465
57	Pre 13	CH ₂ -(2-Me-3-Cl-Ph)	FN: 451
58	Pre 13	CH ₂ -(2-Cl-6-F-Ph)	F: 457 : RMN1: 3,00-3,06 (4H, m), 4,84 (2H, d, J = 4,4 Hz), 8,52 (1H, s)
59	Pre 13	CH ₂ -(2,6-F ₂ -3-Cl-Ph)	FN: 473 : RMN1: 3,01-3,07 (4H, m), 4,82 (2H, d, J = 5,4 Hz), 7,18-7,26 (m, 1H), 8,52 (1H, s)
60	Pre 13	CH ₂ -(2-F-6-MeO-Ph)	F: 453 : RMN1: 3,01-3,06 (4H, m), 3,86 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,48 (1H, s)
61	Pre 13	CH ₂ -(2,6-Cl ₂ -Ph)	F: 473 : RMN1: 3,01-3,06 (4H, m), 4,92 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,39-7,45 (m, 1H), 8,53 (1H, s)
62	Ej. 3	CH ₂ -(2-F-Ph)	F: 423 ; RMN1: : 3,01-3,03 (4H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 8,52 (1H, s)

ES 2 373 226 T3

63	Ej. 3	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 441 ; RMN1: 4,79 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,40-7,47 (1H, m), 8,52 (1H, s)
64	Ej. 3	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	F: 441 ; RMN1: 2:97-3,05 (4H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 8,53 (1H, s)
65	Ej. 3	CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	F: 473
66	Pre 13	CH ₂ -(2-HOCH ₂ -Ph)	F: 434 : RMN1: 3,69-3,75 (4H, m), 4,47 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (1H, s)
67	Pre 13	CH ₂ -(2-OMe-6-Me-Ph)	F: 449 : RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,47 (1H, s)
68	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ O-Ph]	F: 465 : RMN1: 3,69-3,75 (4H, m), 4,05 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1H, s)
69	Pre 13	CH ₂ -(2-OH-5-Cl-Ph)	F: 455 : RMN1: 3,71-3,76 (4H, m), 4,56 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,07-7,13 (m, 1H), 8,50 (1H, s)
70	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-HOCH ₂ -Ph)	F:453 : RMN1: 3,71-3,74 (4H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s)
71	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ HN-Ph]	F: 464 Sal: 3HCl
72	Pre 13	CH ₂ [2-HO(CH ₂) ₂ N(Me)-Ph]	F:478 : RMN1: 2,70 (3H, s) 3,52-3,57 (2H, m) 3,70-3,73 (4H, m), 4,74 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,52 (1H, s)
73	Pre 13	CH ₂ -(3-Et ₂ NCH ₂ -Ph)	F:490
74	Pre 13	CH ₂ -[2,6-(MeO) ₂ O-Ph]	F: 465 : RMN1: 3,71-3,75 (4H, m), 3,79(6H, s), 4,66 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,46 (1H, s)
75	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ O-Ph]	F: 465 : RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 3,91 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,63 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,51 (1H, s)
76	Pre 13	CH ₂ -(2-CF ₃ O-Ph)	F: 489
77	Pre 13	CH ₂ -(2-F-6-CF ₃ -Ph)	F: 491 : RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,85 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,62-7,71 (m, 5H), 8,53 (1H, s)
78	Pre 13	CH ₂ -(3-F-6-CF ₃ -Ph)	F: 491 : RMN1: 3,69-3,74 (4H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,85,7,91 (m, 1H), 8,56 (1H, s)
79	Pre 13	CH ₂ -(2-F-3-CF ₃ -Ph)	F: 491
80	Pre 13	CH ₂ -(2-HO(CH ₂) ₃ -Ph)	F: 463 ; RMN1: 1,68-1,75 (2H, m), 4,70 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,53 (1H,s)
81	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₃ -Ph]	F: 463; RMN1: 1,65-1,72 (2H, m), 4,63 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H,s)
82	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ -Ph]	F: 449 :RMN1: 2,82 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,52 (1H,s)
83	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ -Ph]	F: 449 :RMN1: 2,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,82 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,51 (1H,s)
84	Pre 13	CH ₂ -(2-MeS-Ph)	F: 451 : RMN1: 3,73-3,78 (4H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,26-7,39 (m, 4H), 8,52 (1H, s) Sal HCl
85	Pre 13	CH ₂ -(2,6-(HO) ₂ -Ph)	F: 437
86	Ej. 3	CH ₂ -(2-MeSO ₂ -Ph)	F: 483
87	Pre 13	CH ₂ [3-HO(CH ₂) ₂ N(Me)-Ph]	F: 478 : RMN1: 2,87 (3H, s), 3,70-3,75 (4H, m), 4,57 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,50 (1H, s) Sal HCl

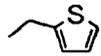
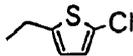
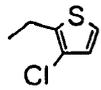
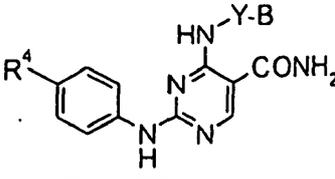
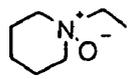
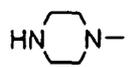
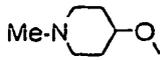
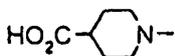
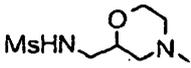
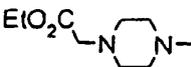
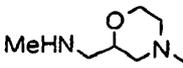
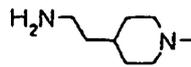
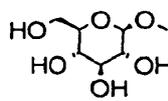
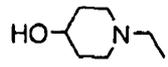
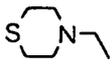
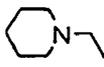
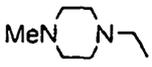
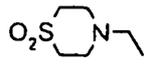
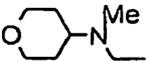
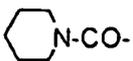
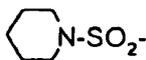
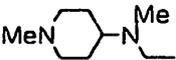
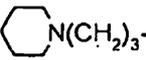
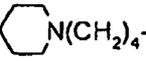
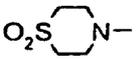
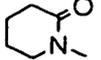
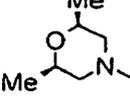
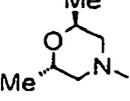
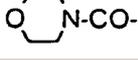
		Ph]	
88	Pre 13	CH ₂ -(3-MeO-6-F-Ph)	F: 453 ; RMN1: 3,75-3,78 (4H, m), 3,64 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,55 (1H,s)
89	Pre 13	CH ₂ -(3-EtO ₂ C-Ph)	F: 477
90	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ NH-Ph]	FN: 462: RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,54 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, s)
91	Pre 13	CH ₂ -(2-MeO-5-F-Ph)	F: 453 : RMN1: 3,71-3,75 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s)
92	Pre 13	CH ₂ -(2,3,5-F ₃ -Ph)	F: 459 : RMN1: 3,71-3,76 (4H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,35-7,47 (m, 3H), 8,54 (1H, s)
93	Ej. 3	CH ₂ -(2-O ₂ N-Ph)	F:450 : RMN1: 3,72-3,75 (4H, m), 4,95 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,51 (1H, s)
94	Ej. 7	CH ₂ -(2-H ₂ N-Ph)	F:420
95	Pre 13	CH ₂ -(3-Cl-Ph)	F: 439 ; RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,33-7,39 (m, 2H), 8,52 (1H, s)
96	Pre 13		F: 411 : RMN1: 3,69-3,74 (4H, m), 4,84 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,36-7,40 (m, 1H), 8,52 (1H, s)
97	Pre 13		F: 445 ; RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,74 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,52 (1H, s)
98	Pre 13		F: 445 : RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,79 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,47-7,54 (m, 3H), 8,54 (1H, s)
99	Pre 13		F: 412

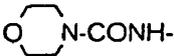
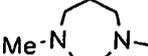
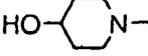
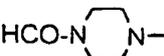
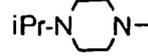
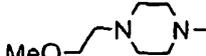
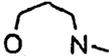
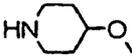
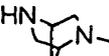
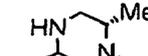
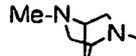
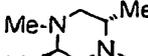
Tabla 9

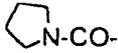
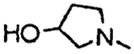
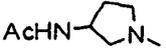
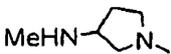
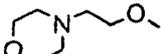
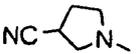
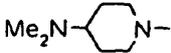
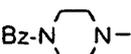
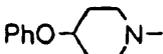
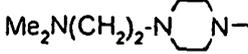
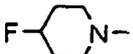
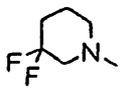
Ej.	Sín	R ⁴	-Y-B	Dat
				
4	Ej. 4		Bn	F: 433
5	Ej. 5		Bn	F: 404

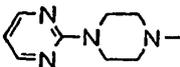
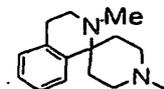
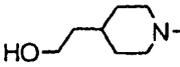
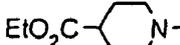
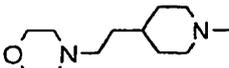
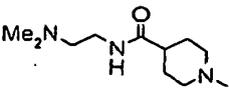
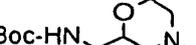
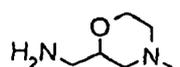
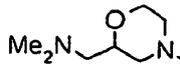
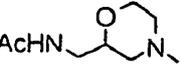
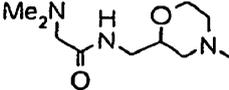
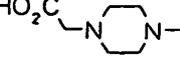
ES 2 373 226 T3

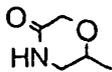
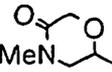
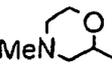
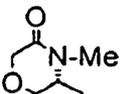
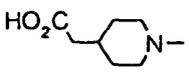
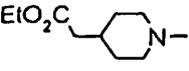
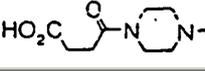
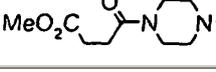
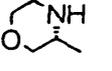
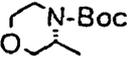
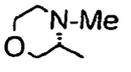
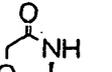
6	Ej. 6		Bn	F: 433 ; RMN1 : 4,20-4,26 (1H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,53 (1H, s)
9	Ej. 9		Bn	F: 447
10	Ej. 10		Bn	F: 512 ; RMN1 : 2,94 (3H, s), 4,67 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,55 (1H, s) Sal: HCl
11	Ej. 11		Bn	RMN1: 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,51 (1H,s)
12	Ej. 12		Bn	F:448; RMN1: 2,70-2,75 (1H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: 2HCl
13	Ej. 13		Bn	F: 446 ; RMN1: 2,80-2,83 (2H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H,s) Sal: 3HCl
14	Ej. 14		Bn	F: 498
100	Ej. 3		Bn	F:433
101	Ej. 3		Bn	F: 435
102	Ej. 3		Bn	F:417
103	Ej. 3		Bn	F:432 Sal: 3HCl
104	Ej. 3		Bn	F: 467
105	Ej. 3		Bn	F: 403 ; RMN1: 3,00-3,03 (4,H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,51 (1H, s)

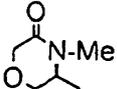
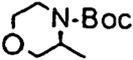
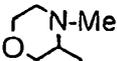
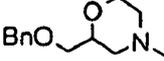
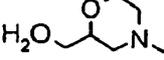
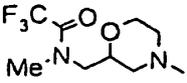
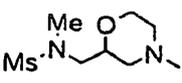
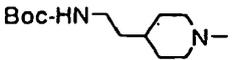
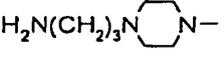
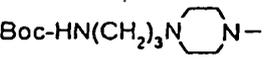
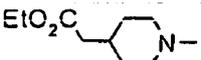
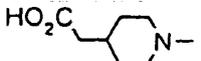
106	Ej. 3		Bn	F:431
107	Ej. 3		Bn	F: 447 ; RMN1: 2,08 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,55 (1H, s)
108	Ej. 3		Bn	F:431;RMN1: 1,50 (4H, ancho), 4,71 (2H,d, J = 5,9 Hz), 8,58 (1H, s)
109	Ej. 3		Bn	F: 467
110	Ej. 3		Bn	F: 460
111	Ej. 3		Bn	F: 445
112	Ej. 3		Bn	F:459
113	Ej. 3		Bn	F: 453 ; RMN1: 3,66-3,68 (4H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s)
114	Ej. 3		Bn	F: 417 ; RMN1: 2,36 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,56 (1H, s)
115	Ej. 3		Bn	F:417
116	Ej. 3		Bn	F: 418 ; RMN1: 2,24 (3H, s), 4,66 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (1H, s)
117	Ej. 3		Bn	F: 433 ; RMN1: 3,65-3,72 2H, m), 4,67 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,52 (1H, s)
118	Ej. 3		Bn	F: 433 ; RMN1: 4,00-4,07 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (1H, s)
119	Ej. 3		Bn	F: 433 ; RMN1: 3,49 (4H, ancho), 4,71 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,58 (1H, s)

120	Ej. 3		Bn	F: 44S
121	Ej. 3		Bn	F: 462
122	Ej. 3		Bn	F: 432
123	Ej. 3		Bn	F:419
124	Ej. 3		Bn	F: 432
125	Ej. 3		Bn	F: 446 ; RMN1: 0,996 (6H, d, J = 6,4 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,50 (1H, s)
126	Ej. 3		Bn	F: 462
127	Ej. 3		Bn	F:419 ; RMN1: 1,88 (2H, quint, J = 5,8 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,56 (1H,s)
128	Ej. 5		Bn	F: 419 ; RMN1: 4,34-4,40 (1H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, s)
129	Ej. 5		Bn	FN: 414
130	Ej. 5		Bn	F: 432
131	Ej. 6		Bn	F: 430
132	Ej. 6		Bn	F: 446

133	Pre 15		Bn	F: 417
134	Ej. 3		Bn	F:389 Sal HCl
135	Ej. 3		Bn	F: 405; RMN1: 2,00-2,07 (1H, m), 6,39 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,48 (1H,s)
136	Ej. 3		Bn	F: 446 ; RMN1: 1,81 (3H,s), 4,30-4,40 (1H, m), 6,53 (2H, d, J = 7,8 Hz) Sal: 2HCl
137	Ej. 3		Bn	F:418 ; RMN1: 3,84-3,87 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,57 (2H, d, J = 8,3 Hz) Sal: 2HCl
138	Ej. 3		Bn	F: 449 ; RMN1: 3,70-3,75 (4H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,64 (1H, s) Sal: 2HCl
139	Ej. 3		Bn	F: 414 ; RMN1: 2,17-2,15(H, m), 4,65 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,50 (1H,s)
140	Ej. 3		Bn	F: 446 ; RMN1: 3,75-3,80 (4H, m), 4,80 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,56 (1H, s) Sal: 2HCl
141	Ej. 3		Bn	F: 508 ; RMN1: 3,40-3,85 (4H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,52 (1H, s)
142	Ej. 3		Bn	F:495 Sal:HCl
142	Ej. 3		Bn	F:475 ; RMN1: 2,15(6H, s), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8, 51 (1H,s) .
144	Ej. 3		Bn	F: 421 ; RMN1: 4,66 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,70-4,90 (1H, m), 8,51 (1H, s)
145	Ej. 3		Bn	F:439 : RMN1: 3,29-3,39 (2H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (1H, s)

146	Ej. 3		Bn	F:482 ; RMN1 : 3,29-3,39 (2H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (1H, s) Sal: HCl
147	Ej. 3		Bn	F:534 : RMN1: 3,64-3,72 (2H, m), 4,71 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: 3HCl
148	Ej. 3	$\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CON}$ 	Bn	F: 489 ; RMN1: 2,83 (6H, s), 4,68 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,60 (1H,s) Sal: 2HCl
149	Ej. 3		Bn	F:447 ; RMN1: 1,18-1,30 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H,s)
150	Ej. 3	EtO_2C 	Bn	RMN1: 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,51 (1H,s)
151	Ej. 3		Bn	F: 516; RMN1: 3,81-3,97 (4H, m), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H,s) Sal: 3HCl
152	Pre 4		Bn	F:517 ; RMN1: 2,77 (s,3H), 3,13-3,17 (2H, m), 4,70 (2H, d, J = 6,4 Hz) Sal: 3HCl
153	Ej. 3	Boc-HN 	Bn	F:534; RMN1: 1,39 (9H, s), 2,29 (1H, t, J = 11,2 Hz), 8,51 (1H, s)
154	Ej. 5	H_2N 	Bn	F:434 ; RMN1: 2,70-2,75 (1H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: 2HCl
155	Ej. 6	Me_2N 	Bn	F:462 ; RMN1: 2,68-2,74 (1H, m), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s) Sal: 2HCl
156	Ej. 8	AcHN 	Bn	F: 476 ; RMN1: 1,84 (3H, s), 2,41 (1H, t, J = 11,3 Hz), 8,53 (1H, s) Sal: HCl
157	Pre 4		Bn	F: 519 ; RMN1: 4,69 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,11 (2H, d ancho, J = 6,8 Hz), 8,69 (1H, s) Sal: 2HCl
158	Ej. 9	HO_2C 	Bn	F: 462 Sal: HCl
159	Pre 4	$\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CON}$ 	Bn	MP:218-223 ; RMN1: 2,73 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,62 (1H, s) Sal: 3HCl

160	Ej. 3		Bn	F: 419 ; RMN1: 4,51-4,58 (1H, m), 4,78 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,57 (1H, s)
161	Ej. 3		Bn	F: 433 ; RMN1: 2,82(1,5H, s), 2,89 (1,5H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,58 (0,5H, s), 8,60 (0,5H, s) Sal: HCl
162	Ej. 3		Bn	F: 419 : RMN1: 2,74 (3H, s), 4,75 (2H, d, J = 6,4 Hz); 8,61 (1H, s) Sal: 2HCl
163	Ej. 3		Bn	F: 419 ; RMN1: 4,58-4,62 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: HCl
164	Ej. 3		Bn	F: 433 ; RMN1: 2,69 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: HCl
165	Ej. 9		Bn	F: 461
166	Ej. 3		Bn	RMN1: 1,78-1,22 (3H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,51 (1H,s)
167	Ej. 9		Bn	F: 504
168	Ej. 3		Bn	RMN1: 3,58 (3H, s), 4,67 (2H, d, J = 4,0 Hz), 8,51 (1H,s)
169	Ej. 5		Bn	F: 405 : RMN1: 4,23-4,32 (1H, m), 4,68-4,81 (2H, m), 8,65 (1H, s) Sal: 2HCl
170	Ej. 3		Bn	F: 505
171	Ej. 6		Bn	F:419 : RMN1: 4,35-4,45 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,67 (m, s) Sal: 2HCl
172	Ej. 3		Bn	F: 419 ; RMN1: 4,58-4,62 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: HCl

173	Ej. 3		Bn	F: 433 : RMN1: 2,69 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: HCl
174	Ej. 5		Bn	F:405 : RMN1: 4,23-4,32 (1H, m), 4,68-4,81 (2H, m), 8,65 (1H, s) Sal: 2HCl
175	Ej. 3		Bn	F:505
176	Ej. 6		Bn	F:419 ; RMN1: 4,35-4,45 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,67 (1H, s) Sal:2HCl
177	Ej. 3		Bn	F: 525 ; RMN1: 2,70 (1H, t ancho, J = 10,3 Hz), 4,53 (2H, s), 8,53 (1H, s). Sal: HCl
178	Ej. 7		Bn	F:435 : RMN1: 2,54-2,60 (1H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,57 (1H, s) Sal: HCl
179	Ej. 3		Bn	F:544(ESI)
180	Ej. 10		Bn	F: 526; RMN1: 2,86 (3H, s), 2,92 (3H, s), 8,55 (1H, s) Sal: HCl
181	Ej. 3		Bn	F: 546
182	Ej. 13		Bn	F: 461 RMN1 : 2,06-2,33 (2H, m), 4,68 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,60 (1H,s) Sal: 3HCl
183	Ej. 3		Bn	F: 561
184	Ej. 3		Bn	F: 543 ; RMN1: 1,19 (3H,t, J = 7,1 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,51 (1H,s)
185	Ej. 9		Bn	F: 515 ; RMN1 : 2,19 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, s)

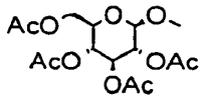
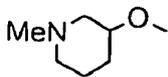
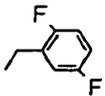
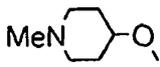
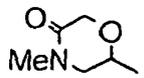
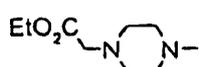
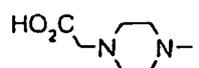
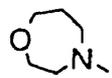
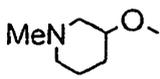
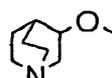
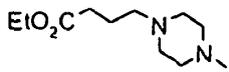
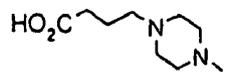
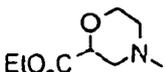
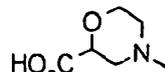
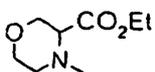
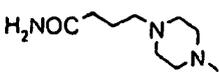
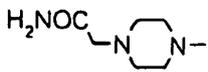
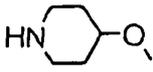
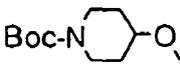
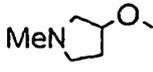
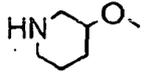
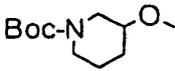
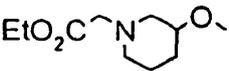
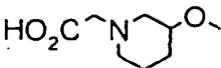
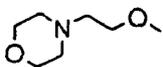
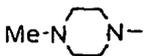
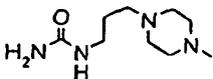
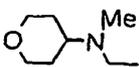
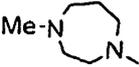
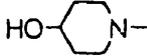
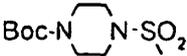
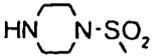
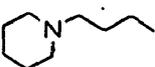
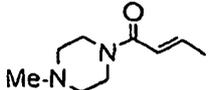
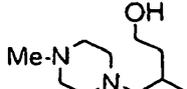
186	Ej. 3		Bn	F: 666
187	Ej. 3			F: 469

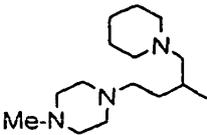
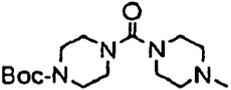
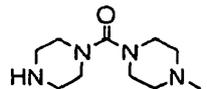
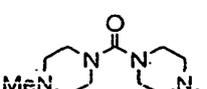
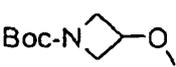
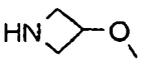
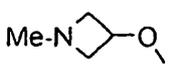
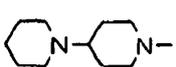
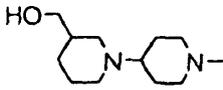
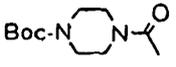
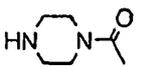
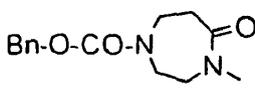
Tabla 10

Ej.	Sín	R ⁴	Dat
15	Ej. 15		F: 487 ; RMN1: 2,17 (3H,s), 4,82 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,52 (1H,s)
188	Ej. 3		F: 487 ; RMN1: 2,90 (3H, s), 4,88 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H,s) Sal: HCl
189	Ej. 3		F: 544 ; RMN1: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,83 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,52 (1H, s)
190	Ej. 9		F: 516 : RMN1: 3,20 (2H, s), 4,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H,s)
191	Ej. 3		F: 473 : RMN1: 3,70-3,76 (4H, m), 4,85 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,52 (1H, s) Sal: HCl
192	Ej. 3		F: 487 ; RMN1: 2,73 (3H, d, J = 3,9 Hz), 4,81-4,89 (2H, m), 8,64 (1H, s) Sal: 2HCl
193	Ej. 3		F: 499 : RMN1: 3,72-3,81 (1H, m), 4,85 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,69 (1H, s) Sal: 2HCl
194	Ej. 5		F: 459 ; RMN1: 4,40-4,48 (1H, m), 4,88 (2H, d, J = 5,4 Hz), 8,69 (1H, s) Sal: 2HCl

195	Ej. 3		F: 572
196	Ej. 9		F: 544
197	Ej. 3		F: 531
198	Ej. 9		F: 503
199	Ej. 3		F: 531 RMN1: 4,59-4,64 (1H, m), 4,84 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,52 (1H, s) Sal: HCl
200	Ej. 3		F: 543 RMN1: 1,63-1,70 (2H, m), 4,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, s)
201	Ej. 3		F: 515 RMN1: 4,02 (2H, s), 4,86 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,67 (1H, s) Sal: 2HCl
202	Ej. 13		F:473 ; RMN1: 4,25-4,32 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, s)
203	Ej. 3		F: 573
204	Ej. 3		F: 473 : RMN1: 2,27 (3H, s), 4,82 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,52 (1H, s)
205	Ej. 13		F: 473 ; RMN1: 4,11-4,16 (1H, m), 4,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, s)
206	Ej. 3		RMN2: 1,42(9H, s), 4,83 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,24 (1H, s)
207	Ej. 11		F: 559: RMN1: 1,17 (3H, t, =7,1 Hz), 4,82 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,52 (1H, s)

ES 2 373 226 T3

208	Ej. 9		F: S31 RMN1: 1,17-1,98 (4H, m), 4,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,54 (1H, s)
209	Ej. 3		F: 503 : RMN1: 4,42-4,44 (2H, m), 4,85 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,58 (1H, s) Sal: 2HCl
210	Ej. 3		F: 472 ; RMN1 : 4,85 (2H, d, J = 5,9 Hz) 7,01 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,57 (1H, s) Sal: 2HCl
211	Ej. 3		F: 558 ; RMN1: 1,51-1,58 (2H, m), 4,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,51 (1H, s)
212	Ej. 3		F: 501 ; RMN1: 2,10 (3H, s), 3,49 (2H, s), 8,55 (1H, s)
213	Ej. 3		F: 486 ; RMN1: 4,85 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,57 (1H, s ancho) Sal: 2HCl
214	Ej. 3		F: 473 Sal: HCl
215	Ej. 3		ESI: 622
216	Ej. 5		F: 522
217	Ej. 3		F: 499 ; RMN1: 1,34-1,40 (1H, m), 2,96-3,01 (2H, m), 4,88 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,67 (1H, s) Sal: 2HCl
218	Ej. 3		F: 526 Sal: 2HCl
219	Ej. 3		F: 544 Sal: 2,9HCl

220	Ej. 3		F: 611 Sal: 3,7HCl
221	Ej. 3		ESI: 670
222	Ej. 5		F: 570 ; RMN1: 3,04-3,13 (4H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44-7,56 (4H, m), 8,65 (1H, s) Sal: 3HCl
223	Ej. 6		F: 584 ; RMN1: 2,75 (3H, d, J = 4,3 Hz), 2,95-3,07 (2H, m), 4,86 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,61 (1H, s) Sal: 2HCl
224	Ej. 3		F:545
225	Ej. 5		F: 445 : RMN1: 3,93-4,03 (2H, m), 4,83 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,03-5,11 (1H, m), 8,59 (1H, s) Sal: 2HCl
226	Ej. 6		F: 459 : RMN1: 3,98-4,07 (1H, m), 4,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,93-5,01 (0,5H, m), 5,13-5,20 (0,5H, m), 8,62 (1H, s) Sal: 2HCl
227	Ej. 3		F: 540 ; RMN1: 1,70-2,29 (7H, m), 3,50 (2H, d, J = 11,1 Hz), 4,86 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,64 (1H, s) Sal: 3HCl
228	Ej. 3		F: 570 Sal: 2HCl
229	Ej. 3		ESI: 586
230	Ej. 5		F: 486 Sal:2HCl
231	Ej. 3		ESI: 620

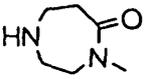
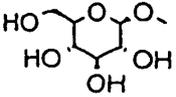
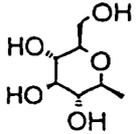
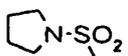
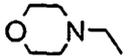
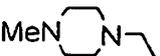
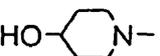
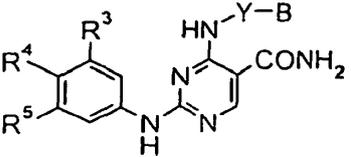
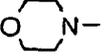
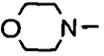
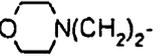
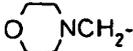
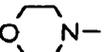
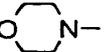
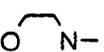
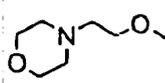
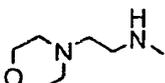
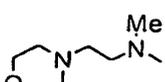
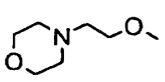
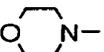
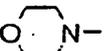
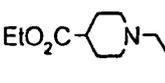
232	Ej. 7		F: 486 ; RMN1 : 2,94-2,96 (2H, d ancho), 4,03 (2H, ancho), 7,48-7,52 (1H, m), 8,60 (1H, s) Sal: 2HCl
233	Ej. 14		F: 552 ; RMN1: 4,83 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,25,5,30 (1H, m), 8,53 (1H, s)
234	Ej. 14		F: 536
235	Pre 15		ESI: 507
236	Pre 15		ESI: 473
237	Pre 15		ESI: 486
238	Pre 15		ESI: 473

Tabla 11

						
Ej.	Sín	R ³	R ⁴	R ⁶	-Y-B	Dat
239	Ej. 3	H		F	Bn	F: 423 ; RMN1: 4,69 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,55 (1H, s)
240	Ej. 3	H		F ₃ C	Bn	F: 473
241	Ej. 3		H	H	Bn	F: 405
242	Ej. 3		H	H	Bn	F: 433 ; RMN1: 2,41-2,45 (2H, m), 4,72 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,62 (1H, s)

243	Ej. 3		H	H	Bn	F: 419
244	Ej. 3	H		F		F: 459 ; RMN1: 4,81 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,95-7,00 (1H, m), 8,55 (1H, s)
245	Ej. 3	F		F	Bn	IF: 441
246	Ej. 3	F		H		F: 441 ; RMN1 2,91-2,93 (4H, m), 4,75 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,57 (1H, s,)
247	Ej. 3	F		H		F: 459 ; RMN1 : 4,72 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 8,57 (1H, s)
248	Ej. 3		H	H	Bn	F: 449 ; RMN1 4,35-4,42 (2H, m), 4,75(2H, d, J = 6,4 Hz), 8,69 (1H, s) Sal: 2HCl
249	Ej. 3		H	H	Bn	F: 448 ; RMN1: 3,37-3,47 (4H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,56 (1H, s) Sal: 2HCl
250	Ej. 3		H	H	Bn	F: 462 ; RMN1: 2,85 (3H,s), 4,74 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,64 (1H, s) Sal: 2HCl
251	Ej. 3			H	Bn	F: 534 ; RMN1: 3,67-3,71 (4H, s), 4,72 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,54 (1H,s)
252	Ej. 3	HOCH2-		H	Bn	F: 435 ; RMN1: 4,53 (2H, s), 4,71 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,53 (1H, s)
253	Pre 15		H	H		ESI: 543
254	Pre 15	Et2NCH2-	H	H		ESI: 459

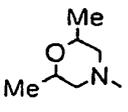
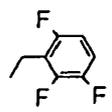
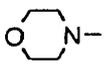
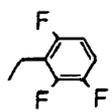
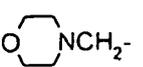
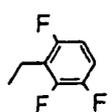
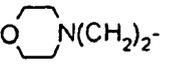
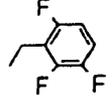
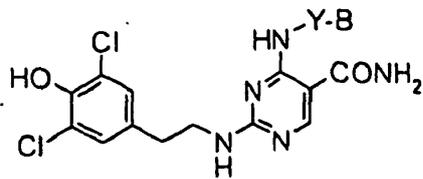
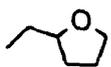
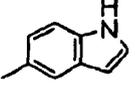
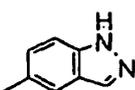
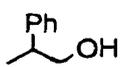
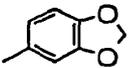
255	Pre 15	HO ₂ C-		H		ESI: 531
256	Pre 15		H	H		ESI: 459
257	Pre 15		H	H		ESI: 473
258	Ej. 3		H	H		F: 487 ; RMN1: 3,09-3,14 (4H, m), 3,81-3,87 (2H, m), 4,89 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, s) Sal: 2HCl

Tabla 12

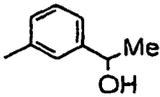
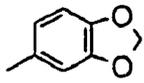
							
Pre	Sín	-Y-B	Dat	Pre	Sín	-Y-B	Dat
16	-	4-Me-cHex	F: 438	34*	-		F: 426
17	-	cBu	F: 396	35*	-	CH ₂ -tBu :	F: 412
18	-	cPen	F: 410	36*	-	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	F: 412
19	-		F: 436	37*	-		F: 457
20	-		F: 478	38*	-		F: 458
21	-		F: 462	39*	-		F: 462

22	-		F: 452	40*	-		F: 476
23	-	cHep	F: 438	41*	-		F: 472
24	-	cOct	F: 452	42*	-	3-HO-Ph	F: 434
25	-	2Ad	F: 476	43*	-	4-MeO-Ph	F: 448
26	-	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 466	44*	-	CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	F: 500
27	-	CH ₂ -(2-Br-Ph)	F: 510	45*	-	CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 462
28	-	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 468	94	Ej. 1	cHex	F: 424
29	-	CH ₂ -(3-F-Ph)	F: 450	95*	Pre 3	CH ₂ CHMe ₂	F: 398
30	-	CH ₂ -(3-Cl-Ph)	F: 466	96*	Pre 3	CH(Me)Ph	F: 446
31	-	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 468	97*	Pre 3		F: 436
32*	-		F: 422	98*	Pre 4		F: 462
33*	-		F: 438				

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 13

Pre	Sin	R ³	R ⁴	R ⁵	-Y-B	Dat
1*	Pre 1	Br	HO	H	3-Me-Ph	F: 443 ; RMNI: 2,75 (2H, t, J = 7,3 Hz) 8,55 (0,8H, s), 8,61 (0,2H, s), 9,99 (1H, s)
2	Pre 2	Cl	HO	H	3-Et-Ph	F:412
58*	-	Cl	HO	H	3Qui	F: 435
59	-	Cl	HO	H	2-Me-Ph	F: 398
60	-	Cl	HO	H	3-iPr-Ph	F: 426
61*	-	Cl	HO	H	3-HOCH ₂ -Ph	F: 414
62*	-	Cl	HO	H	3-MeS-Ph	F: 430
63	-	Cl	HO	H	4-Me-Ph	F: 398

64	-	Cl	HO	H	3,5-Me ₂ -Ph	F: 412
65	-	Cl	HO	H	3,5-Cl ₂ -Ph	F: 453
66*	-	Cl	HO	H	3-Ac-Ph	F: 426
67	-	Cl	HO	H	4-F-3-Me-Ph	F: 416
68	-	Cl	HO	H	2,4-F ₂ -Ph	F: 420
69	-	Cl	HO	H	CH ₂ -(3-Me-Ph)	F: 412
99	Pre 1	Cl	HO	H	3-Me-Ph	F: 398 ; RMN1: 2,75 (2H, t, J = 6,9 Hz), 8,55 (0,7H, s), 8,61 (0,3H, s), 9,91 (1H, s)
100*	Pre 1	H	AcNH	H	3-Me-Ph	F: 405
101*	Pre 1	HO	H	H	3-Me-Ph	F: 364
102*	Pre 1	H	MeSO ₂ NH	H	3-Me-Ph	F: 441
103*	Pre 1	H	HCOHN	H	3-Me-Ph	F: 391
104*	Pre 1	F	HO	H	3-Me-Ph	F: 382 ; RMN1: 2,75 (2H, t, J = 7,3 Hz) 8,55 (0,7H, s), 8,61 (0,3H, s), 9,58 (1H, s)
105*	Pre 1	MeO	HO	H	3-Me-Ph	F: 394
106*	Pre 1	Me	HO	H	3-Me-Ph	F:378
107*	Pre 1	MeO	HO	MeO	3-Me-Ph	F: 424
108	Pre 1	Cl	HO	Cl	3-Me-Ph	F: 432 ; RMN1: 2,77 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,55 (0,7H, s), 8,61 (0,3H, s), 9,88 (1H, s)
109*	Pre 1	Cl	HO	H		F: 428 ; RMN1: 5,12 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,54 (0,7H, s), 8,61 (0,3H, s), 9,90 (1H, s)
110*	Pre 2	Cl	HO	H	3-NC-Ph	F: 409
111*	Pre 2	Cl	HO	H		F: 428
112	Ej. 1	Cl	HO	H	cHex	F: 390

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 14

Pre	Sin	R ³	R ⁵	R ¹	R ²	-Y-B	Dat
4*	Pre 4	H	H	(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 435
74*	-	H	H	(CH ₂) ₃ -NNMe	H	3-Me-Ph	F: 504
75*	-	H	H	(CH ₂) ₃ -N	H	3-Me-Ph	F:491
76*	-	H	H	(CH ₂) ₂ OMe	H	3-Me-Ph	F: 422
77*	-	H	H	(CH ₂) ₂ -N Me	H	3-Me-Ph	F:475
78*	-	H	H	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 449
79*	-	H	H	(CH ₂) ₃ OMe	H	3-Me-Ph	F: 436
80*	-	H	H	(CH ₂) ₃ -N Me	H	3-Me-Ph	F: 503
81*	-	H	H	(CH ₂) ₃ -N	H	3-Me-Ph	F: 472
82*	-	H	H	OMe	H	3-Me-Ph	F: 394
83*	-	H	H	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 463
84*	-	H	H	(CH ₂) ₂ -N	H	3-Me-Ph	F: 475
85*	-	H	H	(CH ₂) ₂ -3Py	H	3-Me-Ph	F:469
86*	-	H	H	CH ₂ -3Py	H	3-Me-Ph	F: 455
87*	-	H	H	(CH ₂) ₃ -N	H	3-Me-Ph	F: 489
88*	-	H	H	(CH ₂) ₂ -N	H	3-Me-Ph	F: 461

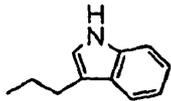
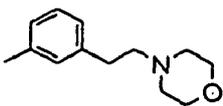
89*	-	H	H		H	3-Me-Ph	F: 448
90*	-	H	H		H	3-Me-Ph	F:475
91*	-	H	H		H	3-Me-Ph	F: 470
92*	-	H	H	(CH ₂) ₂ SMe	H	3-Me-Ph	F:438
93*	-	H	H	CH ₂ -2Py	H	3-Me-Ph	F: 455
113*	Ej. 2	H	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 378
114*	Ej. 2	H	H	Me	Me	3-Me-Ph	F: 392
115*	Ej. 2	H	H	Et	H	3-Me-Ph	F: 392
116*	Ej. 2	H	H	Pr	H	3-Me-Ph	F: 406
117*	Ej. 2	H	H		H	3-Me-Ph	F: 477
118*	Ej. 2	H	H	(CH ₂) ₂ OH	H	3-Me-Ph	F: 408
119	Ej. 2	Cl	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 412
120*	Pre 4	Cl	Cl	Me	H		F: 476 ; RMN1 : 1,30 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,76-2,80 (5H, m), 8,65 (1H, s) Sal: HCl
121	Ej. 2	Cl	Cl		H	3-Me-Ph	F. 511 Sal:2HCl
122*	Pre 4	Cl	Cl	(CH ₂) ₂ OH	H		F: 506 Sal: HCl

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 15

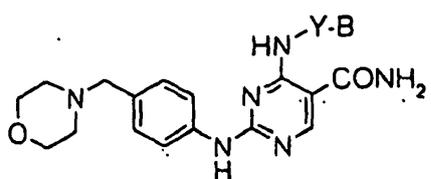
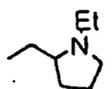
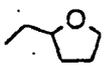
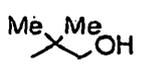
Pre	Sín	-Y-B	Dat	Pre	Sín	-Y-B	Dat
3	Pre 3	-cHex	F: 356	56*	-	-CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	F: 400
46*	-	-CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 400	57*	-	-CH ₂ -(2,3-Cl ₂ -Ph)	F: 433

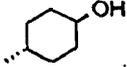
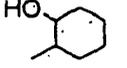
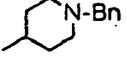
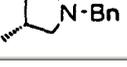
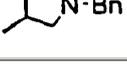
ES 2 373 226 T3

47*	-	-CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 394	70*	-	-(2-Me-Ph)	F: 364
48*	-	-CH ₂ -tBu	F: 344	71*	-	-(3-MeS-Ph)	F: 396
49*	-	-(CH ₂) ₂ -CHMe ₂	F: 344	72*	-	-(4-Me-Ph)	F: 364
50	-	-cPen	F: 342	73*	-	-(3,5-Me ₂ -Ph)	F: 378
51*	-	-CH ₂ -2Py	F:365	123*	Pre 3	-Ph	F: 350
52*	-	-CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 398	124*	Pre 3	-Bn	F: 364
54*	-		F: 417	125*	Pre 3		F: 463 Sal: 2HCl
53*	-	-CH ₂ -(3-Me-Ph)	F: 378	126	Pre 3	-CH ₂ -cHex	F: 370
55*	-	-(CH ₂) ₂ -SEt	F: 362				

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

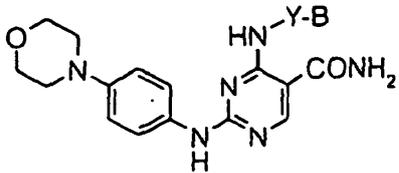
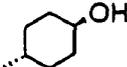
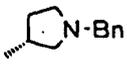
Tabla 16

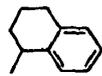
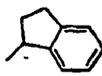
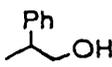
							
Pre	Sín	-Y-B	Dat	Pre	Sín	-Y-B	Dat
13*	Pre 13	iPr	F: 371 ; RMN1: 3:00-3,03 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,55-3,57 (4H, m), 8,50 (1H, s)	143*	Pre 14		F: 440
14	Pre 14	cPr	F:369,	144*	Pre 14	CH ₂ -CH=CH ₂	F:369
127*	Pre 13	CH ₂ =iPr	F: 385	145*	Pre 14	CH ₂ -C≡CH	F:367
128*	Pre 13	tBu	F: 385 Sal: 2HCl	146*	Pre 14		F:413
129*	Ej. 3	3-Me-Ph	F:419 Sal: 2HCl	147*	Pre 14		F: 401
130	Pre 14	cPen	F: 397'	148*	Pre 14	CH ₂ CF ₃	F:411
131	Pre 14	cHex	F: 411	149	Pre 14	CH ₂ -cPr	F: 383
132	Pre 14	cHep	F: 425	150*	Pre 14	(CH ₂) ₂ Ph	F: 433
133	Pre 14	cOct	F: 439	151*	Pre 14	C(Me) ₂ Ph	F:447

134	Pre 14		F: 423	152*	Pre 14		F: 433
135	Pre 14		F: 427	153*	Pre 14		F: 433
136	Pre 14		F: 427	154*	Pre 14		F: 449
137*	Pre 14		F: 502	155*	Pre 14		F: 449
138*	Pre 14		F: 488	156	Pre 14		F: 439
139*	Pre 14		F: 488	157	Pre 14		F: 439
140	Pre 14		F: 459	158*	Pre 14		F: 387
141*	Pre 14	(CH ₂) ₂ OMe	F: 387	159*	Pre 14		F: 387
142*	Pre 14	CH ₂ -CN	F: 368				

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

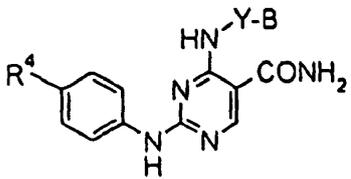
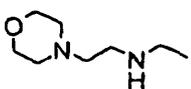
Tabla 17

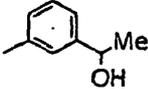
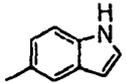
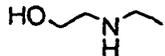
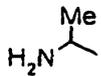
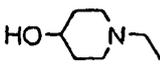
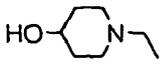
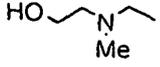
			
Pre	Sin	-Y-B	Dat
12	Pre 12	cHex	F: 397 ; RMN1: 1,95-1,98 (2H, m), 3,02-3,04 (4H, m), 8,47 (1H, s)
160	Pre 13		F: 413
161*	Pre 13		F: 475

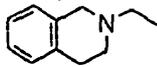
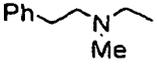
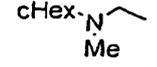
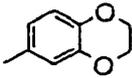
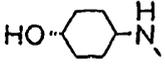
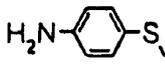
162	Pre 13		F: 445 ; RMN1: 2,97-3,03 (m, 4H), 5:36-5,44 (m, 1H), 8,56 (s, 1H)
163	Pre 13		F: 431 ; RMN1: 2,96-3,06 (m, 4H), 5,60-5,70 (m, 1H), 8,54 (s, 1H)
164*	Pre 13	C(Me) ₂ -Ph	F: 433 : RMNI: 1,67(6H, s), 2,94-3,02 (4H, m), 8,49 (1H, s)
165*	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 : RMNI : 8,52 (1H, s), 3,73-3,76 (4H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz)
166*	Pre 13	CH(2-F-Ph)-CH ₂ OH	F: 453 ; RMNI: 5,13-5,16 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 9,3 Hz), 8,51 (1H,s)
167*	Ej. 3	3-Me-Ph	F: 405 Sal: HCl
168*	Ej. 3	3-F ₃ C-Ph	F: 459
169*	Ej. 3	CH ₂ CF ₃	F: 397
170*	Ej. 3		F: 435
171*	Ej. 3		F: 419
172*	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 ; RMNI : 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz), 6,79 (2H, d, J = 9,1HZ), 8,52 (1H,s)
173*	Pre 13	(CH ₂) ₂ -Ph	F: 419 : RMN1: 3,62-3,70 (2H, m), 3,72-3,76 (4H, m), 8,48 (1H, s)

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 18*

				
Pre	Sín	R ⁴	-Y-B	Dat
5	Pre 5	AcNHCH ₂	3-Me-Ph	F: 391
6	Pre 6	H ₂ NCONHCH ₂	3-Me-Ph	F: 392
7	Pre 7	MeNHCH ₂	3-Me-Ph	F: 363
8	Pre 8		3-Me-Ph	F: 462 Sal : 3HCl
9	Pre 9	Me ₂ NCH ₂	3-Me-Ph	F: 377 Sal : 2HCl

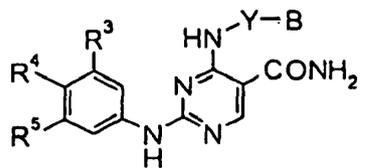
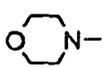
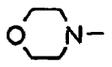
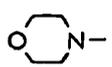
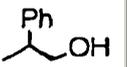
10	Pre 10	HO(CH ₂) ₂	3-Me-Ph	F: 364
11	Pre 11	MeO	Bn	F: 350
15	Pre 15	H	Bn	F: 320
174	Pre 4	HO(CH ₂) ₂		F: 394
175	Pre 4	HO(CH ₂) ₂		F: 389
176	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	3,5-F ₂ -Ph	F: 386
177	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,5-F ₂ -Ph	F: 386 ; RMN1 : 2,70 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,84-6,90 (1H, m), 8,77 (1H, s)
178	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,6-F ₂ -Ph	F: 386
179	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	3,4-F ₂ -Ph	F: 386
180	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,4-F ₂ -Ph	F: 386 ; RMN1 : 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,03-7,07 (1H, m), 8,72 (1H, s)
181	Pre 5	MeSO ₂ NHCH ₂	3-Me-Ph	F: 427
182	Pre 8		3-Me-Ph	F: 393 Sal : 2HCl
183	Pre 8		3-Me-Ph	F: 363 ; RMN1 : 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,32 (3H, s), 8,86 (1H, s) Sal: 2HCl
184	Pre 10	HOCH ₂	3-Me-Ph	F:350
185	Pre 10	HO	3-Me-Ph	F: 336
186	Pre 10	4-OH-Ph	3-Me-Ph	F: 412
187	Pre 10	Et	3-Me-Ph	F: 348
188	Ej. 3	Et ₂ NCO	3-Me-Ph	F: 419 Sal: HCl
189	Ej. 3	Me ₂ NCH ₂	Bn	F: 377
190	Ej. 3	HO(CH ₂) ₂	Bn	F: 364 Sal: HCl
191	Ej. 3		3-Me-Ph	F: 433 Sal: 2HCl
192	Ej. 3		3-NC-Ph	F: 444
193	Ej. 3		Bn	F: 407 S al: 2HCl

194	Ej. 3		Bn	F: 465
195	Ej. 3		Bn .	F: 467
196	Ej. 3		Bn	F: 445 Sal: 2HCl
197	Ej. 3	(HOCH ₂) ₂ CH	Bn	F: 394
198	Ej. 3	HO(CH ₂) ₃	Bn	F: 378
199	Ej. 3	HO(CH ₂) ₂	3-Et-Ph	F: 378
200	Ej. 3	HOC(CF ₃) ₂	Bn	F: 486 Sal: HCl
201	Ej. 3	HO(CH ₂) ₂	3-NC-Ph	F: 375
202	Ej. 3	HO(CH ₂) ₂	3-F ₃ C-Ph	F: 418
203	Ej. 3	HO(CH ₂) ₂		F: 408
204	Ej. 3	HOCH ₂ CMe ₂	3-Me-Ph	F: 392 ; RMN1: 1,22 (6H, s), 2,30 (3H, s), 8,70 (1H, s)
205	Ej. 3	MeO(CH ₂) ₂	3-Me-Ph	F: 378
206	Ej. 3	HOCH ₂ C(Me) ₂	Bn	F: 392 RMN1: 1,19 (6H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,54 (H, s)
207	Ej. 3		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	F: 487 ; RMN1 : 4,04-4,12 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,81 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,48 (1H, s)
208	Pre 15	Me ₂ N	Bn	F:363
209	Pre 15	Et ₂ N	Bn	F: 391
210	Pre 15	MeS	Bn	F: 366
211	Pre 15	AcHN	Bn	F: 377
212	Pre 15	EtO ₂ CCH ₂	Bn	F: 406
213	Pre 15	NCCH ₂	Bn	F:359
214	Pre 15		Bn	F: 387
215	Pre 15	HO	Bn	F: 336
216	Pre 15	MeSO ₂	Bn	F: 398
217	Pre 15	Ac	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 416
218	Pre 15	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 446
219	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 497
220	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 458

221	Pre 15	Ph-HN-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 465
222	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 459
223	Pre 15	BnO-CONH-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 537
224	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 454,
225	Pre 15	AcN(Me)-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 445
226	Pre 15	EtO-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 418

* Los ejemplos de producción mostrados en la tabla 18 son todos a modo de referencia y están fuera del alcance de la protección

Tabla 19

						
Pre	Sín	R ³	R ⁴	R ⁵	-Y-B	Dat
227*	Ej. 3		H	H	3-Me-Ph	F: 433
228*	Ej. 3		H	H	3-Me-Ph	F: 405
229*	Ej. 3	H	HO(CH ₂) ₂	F	Bn	F: 382
230*	Ej. 3	H		MeO	Bn	F: 417
231*	Ej. 3	F		H		F: 437 ; RMN1: 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,93-2,95 (4H, m), 8,54 (1H, s)
232*	Ej. 3	F		H		F: 453 ; RMN1 : 2,93-2,95 (4H, m), 5,07-5,09 (1H, m), 8,53 (1H, s)
233*	Pre 15	MeO	H	H	Bn	F: 350
234*	Pre 15	Ac	H	H	Bn	F: 362
235*	Pre 15	HO	H	H	Bn	F: 336
236*	Pre 15	HOCH ₂	H	H	Bn	F: 350

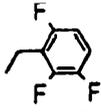
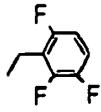
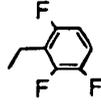
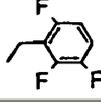
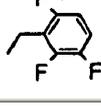
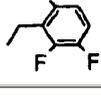
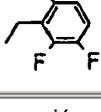
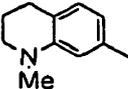
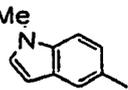
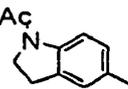
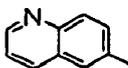
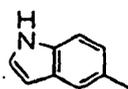
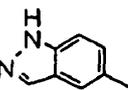
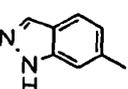
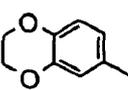
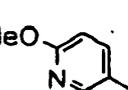
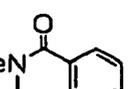
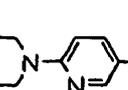
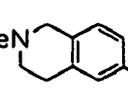
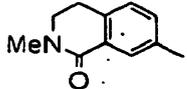
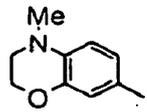
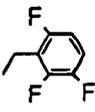
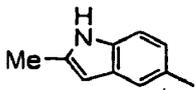
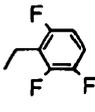
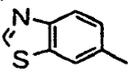
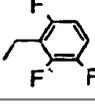
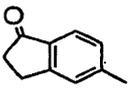
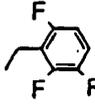
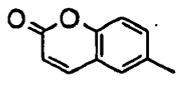
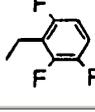
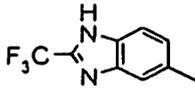
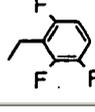
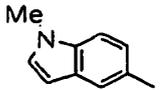
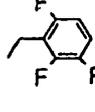
237*	Pre 15	MeS	H	H	Bn	F: 366
238*	Pre 15	MeO	MeO	H	Bn	F: 380
239*	Pre 15	Cl	HO	H	Bn	F: 370
240*	Pre 15	Et ₂ NCH ₂ -	HO-	H		ESI: 475
241*	Pre 15	Cl	MeO-	H		ESI: 438
242*	Pre 15	BuNH-SO ₂ -	H	H		ESI: 509
243*	Pre 15	F	MeO-	H		ESI: 422
244*	Pre 15	HO-CH(Me)-	H	H		ESI: 418
245*	Pre 15	BnOCONH-	H	H		ESI: 537
246*	Pre 15	HOH ₂ C-	HO-	H		ESI: 420
* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención						

Tabla 20

Pre	Sín	R ¹		-Y-B	Dat
247*	Pre 9	Me		3-Me-Ph	F: 391
248	Pre 11	H		Bn	F: 392
249*	Ej. 3	H		Bn	F: 382
250*	Ej. 3	H			FN: 417
251	Ej. 3	H		CH ₂ -(2-F-Ph)	FN: 393 ; RMN1 : 2,64 (3H, s), 4,71 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,50 (1H, s)
252	Ej. 3	H		Bn	F: 389
253	Ej. 3	H		Bn	F: 389 ; RMN1 : 2,28 (3H, s), 4,70 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,55 (1H, s)
254	Ej. 3	H		Bn	F: 375 ; RMN1 : 3,14-3,18 (2H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,49 (1H, s)
255	Ej. 3	H		Bn	F: 375

256	Ej. 3	H		Bn	F: 389
257	Ej. 3	H		Bn	F: 373
258	Ej. 3	H		Bn	F: 403 ; RMN1 : 2,11 (3H, s), 4,69 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,55 (1H, s)
259	Pre 15	H		Bn	F: 371
260	Pre 15	H		Bn	F: 359
261	Pre 15	H		Bn	F: 360
262	Pre 15	H		Bn	F: 360
263	Pre 15	H		Bn	F: 378
264*	Pre 15	H		Bn	F: 351
265	Ej. 3	H		Bn	F: 403 ; RMN1 : 2,99 (3H, s), 4,76 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,63 (1H, s) Sal: 2HCl
266	Ej. 3	H		Bn	F: 406 Sal: 2HCl
267	Ej. 3	H		Bn	F: 389 ; RMN1: 2,97 (3H, s), 4,73 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,63 (1H, s) Sal: 2HCl

268	Ej. 3	H		Bn	F: 403 Sal: HCl
269	Ej. 3	H			F: 445 : RMN1 : 2,84 (3H, s), 4,86 (2H, d, J = 5,9 Hz), 8,59 (1H, s) Sal: HCl
270*	Pre 15	H			ESI: 427
271*	Pre 15	H			ESI: 431
272	Pre 15	H			ESI: 428
273	Pre 15	H			ESI: 442
274	Pre 15	H			ESI: 482
275	Pre 15	H			ESI: 427

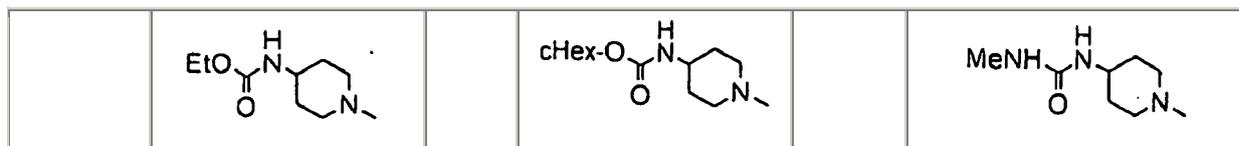
* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 21

Comp.	-Y-B	Comp.	-Y-B	Comp.	-Y-B
1		4		7	
2		5		8	
3		6		9*	

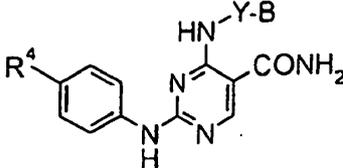
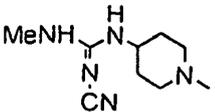
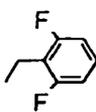
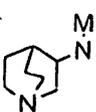
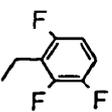
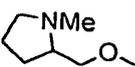
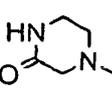
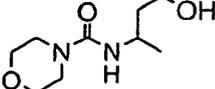
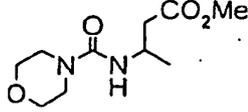
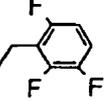
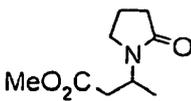
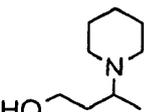
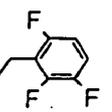
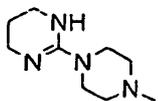
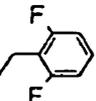
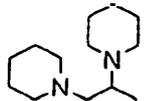
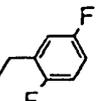
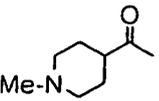
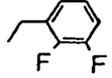
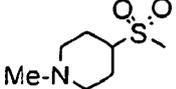
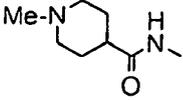
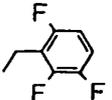
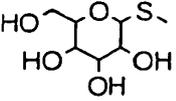
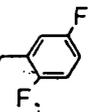
Tabla 22

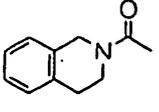
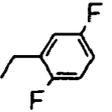
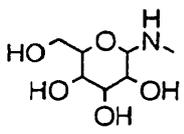
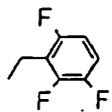
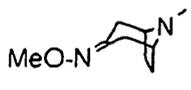
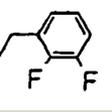
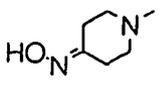
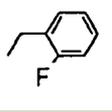
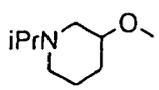
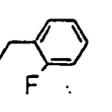
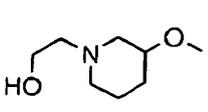
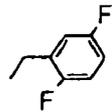
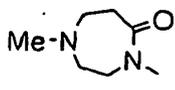
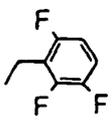
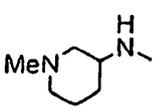
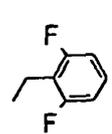
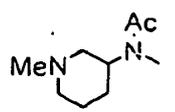
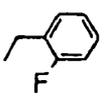
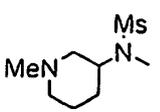
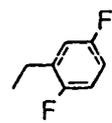
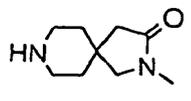
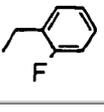
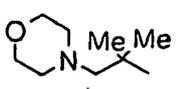
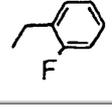
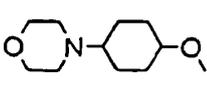
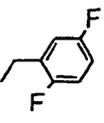
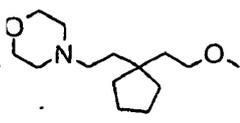
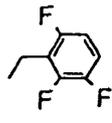
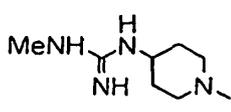
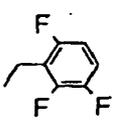
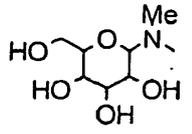
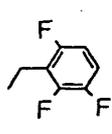
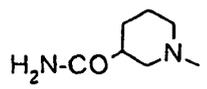
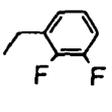
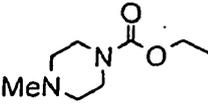
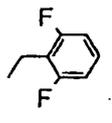
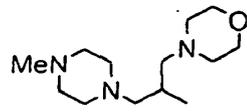
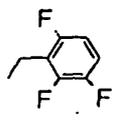
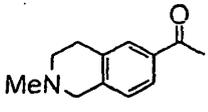
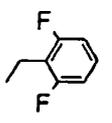
Comp.	R ⁴	Comp.	R ⁴	Comp.	R ⁴
10		15		20	
11		16		21	
12		17		22	
13		18		23	
14		19		24	



* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Tabla 23

					
Comp.	R ⁴	Y-B	Comp.	R ⁴	Y-B
25			35		
26			36		
27			37		
28			38		
29			39		
30			40		
31			41		
32			42		

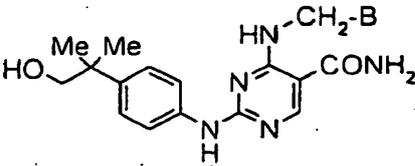
					
33			43		
34			44		
45			56		
46			57		
47			58		
48			59		
49			60		
50			61		
51			62		

52			63		
53			64		
54			65		
55			66		

Tabla 24

Comp.	R ³	Comp.	R ³	Comp.	R ³
67		68		69	
70		71		72	

Tabla 25

	
Comp.	B
73*	2-F-Ph
74*	2,5-F ₂ -Ph
75*	3,5-F ₂ -Ph
76*	2,6-F ₂ -Ph

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Ejemplo 259 Medición de la actividad informadora dependiente de STAT 6

1) Construcción de un plásmido informador reactivo de STAT 6

Se preparó un plásmido informador de STAT 6 pGL2-CI por medio del siguiente método. Se recocieron moléculas de ADN sintético (SEQ ID NO:1 y 2) que contenían una secuencia de unión C/EBP contenida en la secuencia promotora ϵ de la línea germinal y una secuencia reactiva con IL-4 en tándem y se insertó en los sitios XhoI y BglIII del vector pGL2 Básico (Promega). Asimismo, se recocieron moléculas de ADN de la secuencia de la caja DATA (SEQ ID NO:3 y 4) contenida en el promotor tardío principal de adenovirus y se insertaron en los sitios BglIII y HindIII del mismo vector. Después de eso, se construyó pGL2-CI/bs insertando el gen de resistencia a la blasticidina de pUCSV-BSD (Funakoshi) en el sitio *Bam*HI del pGL2-CI construido.

2) Construcción de una célula informadora de STAT 6

Se llevó a cabo la transferencia génica de pGV-CI/bs a una célula FW4 reactiva con IL-4 humana (Mol. Cell. Biol., 14: 5433 - 5440) por medio del método de electroporación (320 V, cubeta de 960 μ F/0,4 cm (Nippon Bio-Rad Laboratories)), y se añadieron 6 μ g/ml de blasticidina (Funakoshi) 40 horas después de eso para seleccionar una célula resistente. La confirmación de una transferencia constante del plásmido informador se llevó a cabo detectando la luciferasa inducida por la estimulación de IL-4. Se construyó una célula informadora de STAT 6 CI/FW4 mediante la operación anterior.

3) Análisis informador de STAT utilizando células CI/FW4

La estimulación de la célula CI/FW4 (1×10^4 células/0,1 ml) con 10 ng/ml de IL-4 humana (Genzyme Techne) se llevó a cabo utilizando una placa de 96 pocillos de color blanco (Nunc). En el caso de las evaluaciones de los compuestos, se añadieron diluciones de los compuestos a los pocillos antes de la inoculación de las células en la placa de 96 pocillos. Asimismo, en lo que se refiere a la dilución de los compuestos, se llevó a cabo la dilución utilizando RPMI 1640 que contenía FBS al 10% de manera que la concentración final de DMSO en la que se disolvió cada compuesto pasara a ser de 0,1% o menor. Se añadió una porción de 50 μ l de un tampón de lisis celular (Tris-HCl 10 mM, pH 7,8, MgCl₂ 0,5 mM, ditiotretol 10 mM y Tritón X-100 al 0,1% (v/v)) 16 horas después de la estimulación con IL-4, seguido de agitación durante 1 minuto. Después de eso, se añadieron 50 μ l de una disolución sustrato de luciferasa (Tris-HCl 10 mM, pH 7,8, luciferina 5 mM, coenzima A 2 mM, ATP 2 mM, MgCl₂ 0,5 mM y Mg(OH)₂ 2 mM), seguido de agitación durante 1 minuto. A continuación, se midió la actividad luciferasa utilizando un luminómetro ML3000 (Dynatech Laboratories, Inc). Se evaluaron las actividades inhibitoras de los compuestos sometidos a ensayo en las que se consideró la intensidad de luminiscencia (unidad luminosa relativa: ULR) del valor medido mediante ML3000 cuando se añadió DMSO en lugar de un compuesto como 100%, y la ULR cuando no se llevó a cabo al estimulación con IL-4 como 0%.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 26. Ej. indica el número del compuesto del Ejemplo, Pre indica el número de compuesto del Ejemplo de Producción, Inh indica la razón de inhibición cuando cada compuesto es 1 μ M o 0,1 μ M, y NT indica no sometido a ensayo. Asimismo, ref 1 y ref 2 son compuestos descritos en el documento WO 99/31073 como los compuestos más deseables, y ref 1 es el compuesto descrito en el Ejemplo 15 (2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida) y ref 2 es el compuesto descrito en el Ejemplo 35 (2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida).

Tabla 26

Ej.	Inh (%)		Ej.	Inh (%)		Pre	Inh (%)	
	1 μ M	0,1 μ M		1 μ M	0,1 μ M		1 μ M	0,1 μ M
1	100	89	148	100	94	1	100	67
2	96	48	180	100	91	9*	91	33
3	100	100	189	100	100	12	100	91
35	100	95	190	100	100	127*	100	60
37	100	100	191	100	100	178*	100	69
38	100	100	192	100	100	253	100	94
39	100	100	193	10	100	269	100	96
62	100	99	201	100	100			
63	100	100	209	100	100			
64	100	100	233	100	25			
125	100	100	244	100	97	ref 1	19	NT
127	100	96	258	100	98	ref 2	0	NT
128	100	94						

* Solo como referencia y fuera del alcance de la invención

Además, los compuestos del Ejemplo y Ejemplo de Producción mostrados más abajo también mostraron una buena actividad similar a los compuestos mostrados en la Tabla 26 anterior: Ejemplos 16, 43, 48, 58, 60, 72, 84, 96, 98, 117, 239 y 249, y Ejemplos de Producción 99, 109* 204* y 265.

Ejemplo 260 Medición de la fosforilación de la tirosina de STAT 6

Se inocularon células H292 (ATCC) (5×10^5 células/0,5 ml) en una placa de 12 pocillos (IWAKI) y se cultivaron durante la noche, y a continuación se llevó a cabo la estimulación con 10 ng/ml de IL-4 humana (Genzyme techne). En el caso de la evaluación de los compuestos, se añadieron diluciones de compuestos a los pocillos 20 minutos antes de la estimulación con IL-4. Asimismo, en lo que se refiere a la dilución de los compuestos, la dilución se llevó a cabo utilizando RPMI 1640 que contenía FBS al 10% de manera que la concentración final de DMSO en la que se disolvió cada compuesto pasara a ser de 0,1% o menor. Esto se lavó tres veces con tampón de fosfato fisiológico enfriado con hielo 20 minutos después de la estimulación con IL-4. Después del lavado, se añadieron 100 μ l/pocillo de una disolución de lisis celular (tampón TNE: Tris-HCl 10 mM pH 7,8, NP-40 al 1%, NaCl 0,15 M, EDTA 1 mM, 10 μ g/ml de aprotinina, NaF 1 mM y Na_3VO_4 1 mM). El producto lisado celular se recuperó, y 15 μ l del mismo se sometieron a transferencia western después de la electroforesis SDS utilizando un anticuerpo STAT 6 anti-tirosina fosforilado (Señalización Celular). Se valoró que desapareciera o no una banda de fosforilación de la tirosina de aproximadamente 110 kDa, que se detecta dependientemente de la estimulación con IL-4. Asimismo, se confirmó la transferencia uniforme de la proteína STAT 6 utilizando la misma transferencia de membrana mediante transferencia western que utilizó un anticuerpo anti-STAT 6 (SantaCruz).

Como resultado del ensayo anterior, se confirmó que la fosforilación de la tirosina fue inhibida por medio de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, fue completamente inhibida por 1 μ M de los compuestos de los Ejemplos 3, 37, 35, 60, 72, 84, 96, 98, 148, 189, 190, 191, 192, 193, 201, 209 y 249 y los Ejemplos de Producción 99, 265 y 269.

Ejemplo 261 Medición de la diferenciación de Th2

Se prepararon células T separando células que se adhieren a lana de nailon (Wako Pure Chemical Industries) de células de bazo de ratón C57BL/6 (Charles River Japan). Utilizando una placa de 96 pocillos en la que se había inmovilizado de antemano un anticuerpo ϵ anti-CD3 (10 μ g/ml) (Sederlane), se inocularon células T (2×10^5 células/0,2 ml) bajo estimulación con un anticuerpo anti-CD28 (1 μ g/ml) (Pharmingen), IL-2 (10 ng/ml) (Peprotech) e IL-4 (10 ng/ml) (Peprotech). Después de 2 días de cultivo, el volumen total de la suspensión celular se diluyó hasta 2 ml con un medio que contenía IL-2 (10 ng/ml) e IL-4 (10 ng/ml). La diferenciación se indujo llevando a cabo adicionalmente el cultivo durante 3 días. Mediante el recuento de la densidad celular, las células después de la diferenciación se ajustaron a 1×10^6 células/ml y se inocularon en una placa de 96 pocillos con el anticuerpo ϵ anti-CD3 inmovilizado, con el fin de inducir la producción de IL-4. Se recuperó el sobrenadante al cabo de 24 horas de la

estimulación, y se determinó la producción de IL-4 por medio de un método ELISA. El anticuerpo utilizado en el ELISA fue adquirido de Pharmingen. Asimismo, se utilizó una estreptavidina marcada con HRPO (Amersham Pharmacia) en la detección del anticuerpo biotinilado, y se utilizó un reactivo para el desarrollo de color con peroxidasa (Sumitomo Bakelite) en el desarrollo de color de HRPO. En el caso de la evaluación de los compuestos, se añadieron diluciones de compuesto a los pocillos antes de la adición de las células T, en el momento de la dilución 2 días más tarde, se añadieron compuestos equivalentes a la concentración inicial. Asimismo, en lo que se refiere a la dilución de los compuestos, la dilución se llevó a cabo utilizando RPMI 1640 que contenía FBS al 10% de manera que la concentración final del DMSO en el que se disolvió cada compuesto pasara a ser 0,1% o menor. Se evaluó la actividad inhibitoria de cada compuesto sometido a ensayo donde se consideró la producción de IL-4 cuando se añadió DMSO en lugar del compuesto como 100%, y la producción de IL-4 cuando no se añadieron anticuerpo anti-CD28 ni IL-4 como 0%. La razón de inhibición de cada compuesto sometido a ensayo a una concentración de 10 nM se muestra a continuación en la Tabla 27.

Tabla 27

Ej.	Inh (%)	Ej.	Inh (%)	Pre	Inh (%) I
1	88	48	92	99	85
3	98	60	99		
16	82	63	96		
35	94	64	93	ref 1	0
37	93	117	85	ref2	0

Ejemplo 262 Evaluación utilizando un modelo de asma de ratón

Se llevó a cabo la sensibilización activa en ratones Balb/c hembra por medio de la administración intraperitoneal de ovalbúmina (OA) y un coadyuvante, gel de hidróxido de aluminio (alum), dos veces. Los ratones se expusieron a OA mediante inhalación 12 días después de la sensibilización inicial y se sacrificaron mediante sangría 72 horas después de la exposición, y a continuación se llevó a cabo un lavado alveolar. Se administraron oralmente un compuesto que se iba a someter a ensayo o un control, metilcelulosa al 0,5%, durante 3 días desde antes de la exposición a OA a después del lavado alveolar. Después de la medición del recuento de los glóbulos blancos totales en el líquido del lavado alveolar, se tiñeron las preparaciones de frotis celulares para calcular la razón existente de eosinófilos basándose en sus características morfológicas. El número total de eosinófilos se calculó a partir del recuento de glóbulos blancos totales y la razón existente de las respectivas clases de células. Como resultado, el hidrocloreuro del compuesto del Ejemplo 3 inhibió aproximadamente 60% de la infiltración de eosinófilos inducida por antígeno por medio de su administración oral a una dosis de 1 mg/kg.

Ejemplo 263 Evaluación utilizando un modelo de infiltración de neutrófilos intra-alveolar inducida por gas SO₂

Se expusieron ratones C57BL/6 macho a gas SO₂ (600 ppm) durante 3 horas y se sacrificaron mediante sangría 48 horas después de la exposición, y a continuación se llevó a cabo el lavado alveolar. Después de la medición del recuento de los glóbulos blancos totales en el líquido del lavado alveolar, se tiñeron las preparaciones de frotis celulares para calcular la razón existente de neutrófilos basándose en sus características morfológicas. El número de neutrófilos se calculó a partir del recuento de glóbulos blancos totales y la razón existente de las respectivas clases de células. Se administró oralmente un compuesto que se iba a someter a ensayo o un control, metilcelulosa al 0,5%, durante 2 días desde inmediatamente antes de la exposición o inmediatamente después de la exposición a antes de lavado alveolar. Como resultado, el hidrocloreuro del compuesto del Ejemplo 3 inhibió aproximadamente 70% de la infiltración de neutrófilos por medio de su administración oral a una dosis de 10 mg/kg.

Ejemplo 264 Evaluación utilizando un modelo de infiltración de neutrófilos intra-alveolar inducida por tabaco y ozono

Se expusieron ratones B6C3F1 macho a humo de tabaco al 3% 3 horas por día durante 3 días consecutivos, desde el primer día al tercer día. El cuarto día, se expusieron a 0,5 ppm de ozono durante 6 horas y se sacrificaron mediante sangría el quinto día, y a continuación se llevó a cabo el lavado alveolar. Después de la medición del recuento de los glóbulos blancos totales en el líquido del lavado alveolar, se tiñeron las preparaciones de frotis celulares para calcular la razón existente de neutrófilos basándose en sus características morfológicas. El número total de neutrófilos se calculó a partir del recuento de glóbulos blancos totales y la razón existente de las respectivas células. Se administró un compuesto que se iba a someter a ensayo o un control, metilcelulosa al 0,5%, inmediatamente antes de la exposición al tabaco o después de completar su exposición y antes de la exposición al ozono.

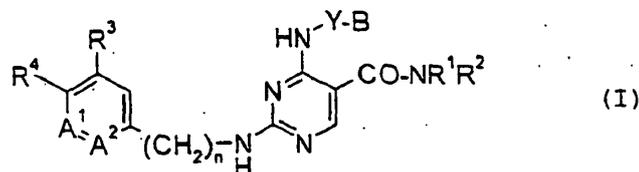
5 Resulta evidente que los compuestos útiles como ingredientes activos de la presente invención tienen actividades inhibitoras excelentes para la activación de STAT 6 y la diferenciación de Th2 a partir de los resultados de los Ejemplos 259 a 261 anteriormente mencionados, y que son útiles como agentes preventivos o terapéuticos para enfermedades respiratorias y similares en las que está implicado STAT 6, tales como el asma, la EPOC y similares a partir de los resultados de los Ejemplos 262 a 264.

Lista de Secuencias

- 10 <110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.
 <120> Derivados de Diaminopirimidincarboxamida
 <130> Y0324
 <150> JP 2002-190959
 <151> 2002-06-28
- 15 <160> 4
 <210> 1
 <211> 71
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 20 <220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: intensificador
 <400> 1
 tcgagcgtg ttactcaatc gacttcccaa gaacagagct gttgctcaat cgacttccca 60
 agaacagaga a 71
- 25 <210> 2
 <211> 71
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 30 <220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: intensificador
 <400> 2
 gatcttctct gtcttgga agtcgattga gcaacagctc tgttctggg aagtcgattg 60
 agcaacagcg c 71
- 35 <210> 3
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: caja TATA
 <400> 3
 gatctggggg gctataaaag ggggta 26
- 45 <210> 4
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
- 50 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: caja TATA
 <400> 4
 agcttaccctt cttttatagc ccccca 26

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales



5 donde

A¹: CR⁵ o N,

R³: -H, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o -halógeno,

A²: CR⁶ o N,

R⁶: -H o -halógeno,

10 R³: -R⁰, -alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, -halógeno, -OR⁰, -S-alquilo C₁-C₆, -CO-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-OH, -heteroanillo, -O-heteroanillo, -N(R⁰)-heteroanillo, alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -O-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -S-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -SO-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -SO₂-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -N(R⁰)-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -alquilen(C₁-C₆)-CO-heteroanillo, alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -SO₂-N(R⁰)-alquilo C₁-C₆ o -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO₂-alquilen(C₁-C₆)-fenilo,

15 R⁰: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es H o a alquilo C₁-C₆,

n: 0 o 2,

R⁴: (i) cuando n = 2, -R⁰, -alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, -OR⁰, -N(R⁰)-CHO, -N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆ o -N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆,

20 (ii) cuando n = 0, -H, -alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, -OH, -NH-CHO, -CON(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-OH, -alquilen(C₁-C₆)-NH₂, -alquilen(C₁-C₆)-NHCONH₂, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂H, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-CN, o -CH (-alquilen(C₁-C₆)-OH)₂, o un grupo representado por la fórmula -X^a-R^{4a},

X^a: enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -alquilen(C₁-C₆)-O-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)SO₂-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO₂-, -N(CO-R⁰)-, -N(SO₂-alquilo C₁-C₆)-, -CON(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-O-CO-, -alquilen(C₁-C₆)-CO-, -alquilen(C₁-C₆)-CON(R⁰)-,

25 -alquilen(C₁-C₆)-CO₂-, -O-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -N(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m- o -N(R⁰)CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, k y m, iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^{4a}: -alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroanillo, cicloalquilo, -alquilen(C₁-C₆)-fenilo, -alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo, -alquilen(C₁-C₆)-OH, alquilen(C₂-C₆), alquilen(C₂-C₆)-fenilo o alquilen(C₂-C₆)-heteroanillo,

30 donde los heteroanillos en R³ y R^{4a} pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, halógeno, -OR⁰, -S-alquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-OR⁰, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -CN, -CHO, -SO₂N(R⁰)₂, -N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂, -N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO₂-cicloalquilo, -NH-C(=NH)-NH-alquilo C₁-C₆, -NH-C(=N-CN)-NH-alquilo C₁-C₆, heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)-OH), alquilen(C₁-C₆)-NE-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo, -N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-N(R⁰)-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)-OH), -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₁-C₆)-fenilo, =N-O-R⁰ u oxo, y fenilo y cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, OH, O-alquilo C₁-C₆ o N(R⁰)₂, y donde el alquilen(C₁-C₆) en R³, R⁶, R^{4a} y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de -OR⁰, -CC₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)COR⁰ o heteroanillo, o

35 R³ y R⁴ pueden formar juntos *-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, *-N(R⁷)-(CH₂)₃-, *(CH₂)₃-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-, *-C(O)-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-C(O)-, *-N(R⁷)-CH=CH-, *-CH=CH-N(R⁷)-, *-N=CH-CH=CH-, *-CH=N-CH=CH-, *-CH=CH-N=CH-, *-CH=CH-CH=N-, *-N=CH-CH=N-, *-CH=N-N(R⁷)-, *-O-CH₂-O-, *-O-(CH₂)₂-O-, *-O-(CH₂)₃-O-, *-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-, *(CH₂)₂-C(O)-, *-CH=CH-C(O)-O- o *-N=C(CF₃)-NH,

40 donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R³,

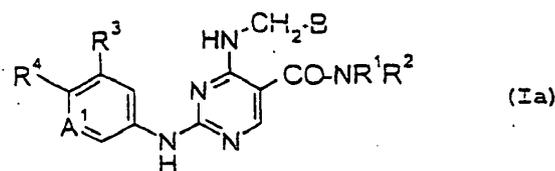
45 R⁷: -H, -alquilo C₁-C₆ o -CO- alquilo C₁-C₆,

B: cicloalquilo que puede tener uno o varios sustituyentes,

Y: enlace sencillo; o alquilen(C₁-C₆) que puede estar sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, OH, O-alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH-alquilo C₁-C₆ y -N(alquilo C₁-C₆)₂, y

50 R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o varios sustituyentes.

2. Un compuesto representado por la fórmula (Ia) o una de sus sales,



donde

A¹: CR⁵ o N,

R⁵: -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o -halógeno,

5 R³: -R⁰, -alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, -halógeno, -OR⁰, -S-alquilo C₁-C₆, -CO-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-OH, -heteroanillo saturado, -X^b-heteroarilo, -X^b-heteroanillo saturado, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -SO₂-N(R⁰)-alquilo C₁-C₆ o alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO₂-alquilen(C₁-C₆)-fenilo,

X^b: -alquilen(C₁-C₆)-, -O-alquilen(C₁-C₆)-, -S-alquilen(C₁-C₆)-, -SO-alquilen(C₁-C₆)-, -SO₂-alquilen(C₁-C₆)-, -N(R⁰)-alquilen(C₁-C₆)- o -alquilen(C₁-C₆)-CO-

10 R⁰: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o un alquilo C₁-C₆,

R⁴: -X^a-heteroanillo saturado, -alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo saturado o -alquilen(C₂-C₆)-heteroanillo saturado,

X^a: enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -alquilen(C₁-C₆)-O-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO- o -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)SO₂-, alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO₂-, -N(CO-R⁰)-, -N(SO₂-alquil C₁-C₆)-, -CON(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-O-CO-, -alquilen(C₂-C₆)-CO-, -alquilen(C₂-C₆)-CON(R⁰)-, alquilen(C₂-C₆)-CO₂-, -O-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -N(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m o -N(R⁰)CO-(CB₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m,

k y m: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,

donde los heteroanillos saturados en R³ y R⁴ pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, halógeno, -OR⁰,

-S-alquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)-OR⁰, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -CN,

20 -CHO, -SO₂N(R⁰)₂, -N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂, -N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO₂-cicloalquilo, -NH-C(=NH)-NH-alquilo C₁-C₆, -NB-C(=N-CN)-NH-alquilo C₁-C₆, heteroanillo saturado (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)-OH), heteroarilo,

-alquilen(C₁-C₆)-NH-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo, -N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO--alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂,

-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-C alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-N(R⁰)-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-

25 alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen(C₁-C₆)-CO-N(R⁰)₂,

-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆,

-alquilen(C₁-C₆)-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)-OH), -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₁-C₆)-fenilo, =N-O-R u oxo,

y fenilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, OH, O-alquilo C₁-C₆ o N(R⁰)₂, y

30 donde el -alquilen C₁-C₆ en R³, R⁴ y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de -OR⁰, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -N(R⁰)₂,

-N(R⁰)COR⁰ o heteroanillo, o

R³ y R⁴ pueden formar juntos *-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CB₂)₂-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, *-N(R⁷)-(CH₂)₃-, *(CH₂)₃-N(R⁷)-,

*-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-, *-C(O)-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-C(O)-, *-N(R⁷)-CH=CH-, *-CH=CH-

-N(R⁷)-, *-N=CH-CH=CH-, *-CH=N-CH=CH-, *-CH=CH-N=CH-, *-CH=CH-CH=N-, *-N=CH-CB=N-, *-CH=N-N=CH-,

35 *-N(R⁷)-N=CH-, *-CB=N-N(R⁷)-, *-O-CH₂-O-, *-O-(CH₂)₂-O-, *-O-(CH₂)₃-O-, *-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-, *(CH₂)₂-C(O)-,

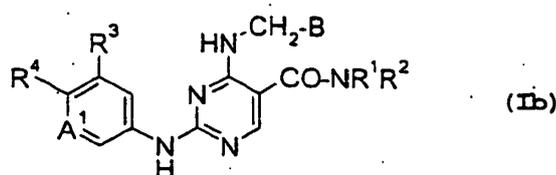
*-CH=CH-C(O)-O- o *-N=C(CF₃)-H, donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R³,

R⁷: -H, -alquilo C₁-C₆ o -CO-alquilo C₁-C₆,

B: arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes, y

40 R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o varios sustituyentes.

3. Un compuesto representado por la fórmula (Ib) o una de sus sales,



45 donde

A¹: CR⁵ o N,

R⁵: -H; -alquilo, -O-alquilo C₁-C₆ o -halógeno,

R³: -heteroanillo saturado o -X^b-heteroanillo saturado,

50 X^b: -alquilen C₁-C₆-, -O-, -N(R⁰)-, -O-alquilen C₁-C₆-, -S-alquilen C₁-C₆-, -SO-alquilen C₁-C₆-, -SO₂-alquilen C₁-C₆-, -N(R⁰)-alquilen C₁-C₆- o -alquilen(C₁-C₆)-CO-

R⁰: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o un alquilo C₁-C₆,

R⁴: -H, -alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, -OH, -NH-CHO, -CON(R⁰)₂, -alquilen C₁-C₆ sustituido con halógeno, -OH, -alquilen(C₁-C₆)-NH₂, -alquilen(C₁-C₆)-NHCONH₂, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂H, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-CN, -CH(alquilen C₁-C₆-OH)₂ o -X^a-R^{4a}

5 X^a: enlace sencillo, -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -alquilen(C₁-C₆)-O-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO- o -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)SO₂-, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)CO₂-, -N(CO-R⁰)-, -N(SO₂-alquilo C₁-C₆)-, -CON(R⁰)-, -alquilen(C₁-C₆)-O-CO-, -alquilen(C₂-C₆)CO-, -alquilen(C₂-C₆)CON(R⁰)-, -alquilen(C₂-C₆)CO₂-, -O-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -N(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m- o -N(R⁰)CO-(CH₂)_k-cicloalquilen-(CH₂)_m-,

10 k y m: iguales o diferentes entre sí, y cada uno es 0, 1, 2, 3 o 4,

R^{4a}: alquilo C₁-C₆, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilen(C₁-C₆)fenilo, alquilen(C₁-C₆)heteroarilo, alquilen(C₁-C₆)OH, alquilen(C₂-C₆), -alquilen(C₁-C₆)fenilo o -alquilen(C₁-C₆)heteroarilo,

donde el heteroanillo saturado y el heteroanillo en R³ y R^{4a} pueden estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, halógeno, -OR⁰, -S-alquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -SO₂-alquilo C₁-C₆, alquilen(C₁-C₆)OR⁰, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰,

15 -CON(R⁰)₂, -CN, -CHO, -SO₂N(R⁰)₂, -N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -N(R)-CO₂-cicloalquilo, -NH-C(=NH)-NH-alquilo C₁-C₆, -NH-C(=N-CN)-NH-alquilo C₁-C₆, heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)OH), -alquilen C₁-C₆-NH-C(=NN)-NH₂, -O-fenilo, -CO-fenilo, -N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -N(R⁰)-CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂,

20 -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-N(R⁰)-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -CO-alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)₂, -alquilen(C₁-C₆)-CO₂R⁰, -alquilen-CO-N(R⁰)₂,

-alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-CO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₁-C₆)-N(R⁰)-SO₂-alquilo C₁-C₆, -alquilen C₁-C₆-heteroanillo (dicho heteroanillo puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, OH y alquilen(C₁-C₆)-OH), -alquilen(C₁-C₆)-O-alquilen(C₁-C₆)-fenilo, =NO-R⁰ u oxo, y fenilo y cicloalquilo puede estar sustituidos con 1 a 5 de alquilo C₁-C₆, OH, O-alquilo C₁-C₆ o N(R⁰)₂, o el alquilen C₁-C₆ en R³, R⁴, R^{4a} y X^a puede estar sustituido con 1 a 5 de -OR⁰, -CO₂R⁰, -CON(R⁰)₂, -N(R⁰)₂,

25 -N(R⁰)COR⁰ o heteroanillo, o

R³ y R⁴ pueden formar juntos *-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-, *-CH₂-N(R⁷)-CH₂-, *-N(R₂)-(CH₂)₃-, *(CH₂)₃-N(R⁷)-

*-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-, *-C(O)-N(R⁷)-(CH₂)₂-, *(CH₂)₂-N(R⁷)-C(O)-, *-N(R⁷)-CH=CH-, *-CH=CH-

30 N(R⁷)-, *-N=CH-CH=CH-, *-CH=N-CH=CH-, *-CH=CH-N=CH-, *-CH=CH-CH=N-, *-N=CH-CH=N-, *-C₃=N-N=CH-,

*-N(R⁷)-N=CH-, *-CH=N-N(R⁷)-, *-O-CH₂-O-, *-O-(CH₂)₂-O-, *-O-(CH₂)₃-O-, *-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-, *(CH₂)₂-C(O)-,

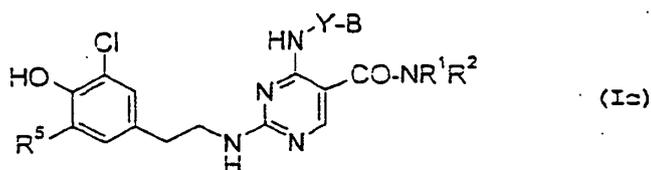
*-CH=CH-C(O)-O- o *-N=C(CH₃)-NH-, donde * indica un enlace hacia la posición mostrada por R³,

R⁷: -H, -alquilo C₁-C₆ o -CO-alquilo C₁-C₆,

B: arilo que puede tener uno o varios sustituyentes o heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes, y

35 R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H, alquilo C₁-C₆ u O-alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o varios sustituyentes).

4. Un compuesto representado por la fórmula (Ib) o una de sus sales,



40 donde

R⁵: -H o -halógeno,

B: fenilo que puede tener 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆ y halógeno,

Y: enlace sencillo o -CH₂-, y

45 R¹ y R²: iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa H o alquilo C₁-C₆ que puede tener uno o varios sustituyentes.

5. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en 4-bencilamino-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-

50 carboxamida, 2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2,6-

difluorobencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2,5-difluorobencil)amino]-2-[(4-

55 morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[(2-metoxibencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-

carboxamida, 4-[(2-fluoro-6-metoxibencil)amino]-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-[(1-

metilpiperidin-3-il)oxi]fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-

benzoxazin-7-il)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-[4-(2-amino-2-oxoetil)piperazin-

1-il]fenil)amino]-4-[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-(2-morfolin-4-iletioxi)fenil)amino]-4-

[(2,3,6-trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-(β-D-glucopiranosiloxi)fenil)amino]-4-[(2,3,6-

trifluorobencil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-bencilamino-2-[(2-(3-cloro-4-hidroxifenil)etil)amino]pirimidin-5-

carboxamida, 4-bencilamino-2-([2-(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)etil]amino}pirimidin-5-carboxamida, 2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-[(2-tienilmetil)amino]pirimidin-5-carboxamida, 4-[[3-cloro-2-tienil]metil]amino}-2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]pirimidin-5-carboxamida y 2-[[3-(2-morfolin-4-iletil)fenil]amino]-4-[[2,3,6-trifluorobencil]amino]pirimidin-5-carboxamida o sus sales.

- 5
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una de sus sales de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10
7. El uso de un compuesto o una de sus sales de acuerdo con un cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades respiratorias.
8. El uso de acuerdo con la Reivindicación 7, donde la enfermedad respiratoria es el asma.
- 15
9. El uso de acuerdo con la Reivindicación 7, donde la enfermedad respiratoria es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.