

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 392 091**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/46 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05812481 .9**

(96) Fecha de presentación: **14.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1891019**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

(54) Título: **Pirimidinas 2,6-sustituidas y 4-monoamino-sustituidas como antagonistas del receptor de prostaglandina D2**

(30) Prioridad:

15.10.2004 US 619272 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:

04.12.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:

04.12.2012

(73) Titular/es:

**AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NJ 08807, US**

(72) Inventor/es:

**LIM, SUNGTAEK;
HARRIS, KEITH JOHN;
STEFANY, DAVID;
GARDNER, CHARLES J.;
CAO, BIN;
BOFFEY, RAY;
GILLESPI, TIMOTHY A.;
AGUIAR, JOACY, C.;
HUNT, HAZEL J. y
DECHAUX, ELSA A.**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 091 T3

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

DESCRIPCIÓN

Pirimidinas 2,6-sustituidas y 4-monoamino-sustituidas como antagonistas del receptor de prostaglandina D2.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de pirimidina, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados de enfermedad que pueden modularse por la inhibición del receptor de la prostaglandina D2.

Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de los niveles de prostaglandina D2 ("PGD2") en los fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras cutáneas. La PGD2 tiene muchas acciones inflamatorias, tales como aumentar la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, aumentar la resistencia de las vías respiratorias nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y en la tráquea.

La PGD2 es el principal producto de la ciclooxigenasa del ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos con desafío inmunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol* 129, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente importante de PGD2, son uno de los participantes clave en la dirección de la respuesta alérgica en estados tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin Exp Allergy*, 33, 550-556, 2003]. Muchas de las acciones de la PGD2 están mediadas a través de su acción sobre el receptor de prostaglandina de tipo D ("DP"), un receptor acoplado a la proteína G expresado en el epitelio y en el músculo liso.

En el asma, el epitelio respiratorio se ha considerado desde hace mucho tiempo una fuente clave de citoquinas y quimioquinas inflamatorias que dirigen la progresión de la enfermedad [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodelling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* 162, 113-117, 2000]. En un modelo experimental murino de asma, el receptor de DP está espectacularmente sobreexpresado en el epitelio de las vías respiratorias tras la exposición a antígenos [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science*, 287, 2013-2017, 2000]. En los ratones con golpe de gracia, que carecen del receptor de DP, hay una notable reducción en la hiperreactividad de las vías respiratorias y en la inflamación crónica [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* 287, 2013-2017, 2000]; dos de las características cardinales del asma humana.

También se cree que el receptor de DP está implicado en la rinitis alérgica humana, una enfermedad alérgica frecuente que se caracteriza por los síntomas de estornudos, picores, rinorrea y congestión nasal. La administración local de PGD2 en la nariz causa un aumento de la congestión nasal dependiente de la dosis [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* 86(6 Pt 1), 924-35, 1990].

Informes de desarrollos

Se ha demostrado que los antagonistas del receptor de la DP reducen la inflamación de las vías respiratorias en un modelo de asma experimental en cobayas [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001]. Por lo tanto, la PGD2 parece actuar sobre el receptor de la DP y juega un papel importante en la provocación de ciertas características clave del asma alérgica.

Se ha demostrado que los antagonistas de DP son eficaces para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica en múltiples especies y, más específicamente, se ha demostrado que inhiben la congestión nasal inducida por antígenos, el síntoma más patente de la rinitis alérgica [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 167, A218, 2003; y Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001].

Los antagonistas de DP también son eficaces en modelos experimentales de conjuntivitis alérgica y dermatitis alérgica [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001; y Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective and orally active prostaglandin D2 receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.*, 12, 5361-5378, 2004].

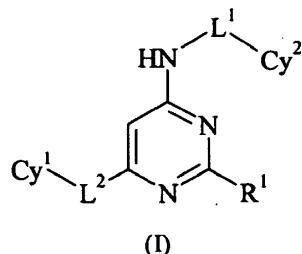
Las Solicitudes PCT WO03/062200 y WO02/08186 desvelan ciclopentan-indoles como antagonistas del receptor D2 de prostaglandina.

En la presente memoria, los solicitantes desvelan un nuevo compuesto de 2,6-sustituida-4'-monosustituida-aminopirimidina que tiene propiedades farmacéuticas valiosas; en particular, la capacidad de asociarse con , y regular el receptor de DP.

5

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto de 2,6-sustituida-4-monosustituida-amino-pirimidina de Fórmula (I)



10 donde:

(A) Cy¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, cicloalquenilo C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, arilo-C₆₋₁₄ o alcarilo multicíclico, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres de los siguientes grupos de sustituyentes de Cy¹ iguales o diferentes que consisten en:

15 formil-alquil-C₁₋₂₀-C(=O), alquenil-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquil-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenil C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), heterociclenilo de 3-10 miembros C(=O), ciano, halógeno, nitro, carboxi, hidroxi, alquilitio C₁₋₂₀, alquilsulfonilo C₁₋₂₀, alquilsulfinilo C₁₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros , cicloalquenilo C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros , arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros , alcarilo multicíclico, aroílo C₆₋₁₄, aril C₆₋₁₄-alcoxcarbonilo C₁₋₂₀, aril C₆₋₁₄-alquilitio C₁₋₂₀, ariloxi-C₆₋₁₄, ariloxicarbonilo C₆₋₁₄, arilsulfinilo C₆₋₁₄, arilsulfonilo C₆₋₁₄, ariltilio C₆₋₁₄, heteroariloxi de 5-14 miembros,

15

heteroarilalcoxcarbonilo de 5-14 miembros, N-metoxisulfamolio, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-, Y¹Y²NSO₂⁻, alquil C₁₋₂₀-O-C(=O)-alquilen (C₂-C₆)-Z¹-, Y¹Y²N-C(=O)-alquilen-(C₁-C₆)-Z¹-, Y¹Y²N-alquilen-(C₂-C₆)-Z¹-, alquil C₁₋₂₀-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-C₁₋₁₀-O-C(=O)-N(R⁵)-, alquil C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil C₁₋₂₀-O-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil C₁₋₂₀-O-N(R⁵)-C(=O)-, alquil C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, aril C₆₋₁₄-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, alquil C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, R⁷-NH-C(=O)-NH-;

20

25 alquenilo C₂₋₁₅, que está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₂₀ o hidroxi;

alcoxcarbonilo C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con Y¹Y²N-;

alquinilo C₂₋₁₅, que está opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi C₁₋₂₀;

30

alquilo C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halógeno, carboxi, ciano, hidroxi, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, H₂N-C(=NH)-NH-O-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, aril C₆₋₁₄-N(R⁵)-C(=O)-, heteroarilo de 5-14 miembros-N(R⁵)-C(=O)-, heterociclico de 3-10 miembros-N(R⁵)-C(=O)-, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀, cicloalquil-C₁₋₂₀, heterociclico de 3-10 miembros, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo-C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, alcarilo multicíclico, iguales o diferentes; alcoxi-C₁₋₂₀; que está opcionalmente sustituido con carboxi, arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros; o alcoxcarbonilo C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con Y¹Y²N-; y

35

alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀, ciano, halógeno, -NY¹Y², Y¹Y²N-C(=O)-, cicloalquilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros , cicloalquenilo C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo-C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, iguales o diferentes;

en la que

40

los restos arilo C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes de Cy¹ están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₂₀, carboxi, alcoxcarbonil C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; y donde

45

los restos cicloalquilo-C₃₋₁₀, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros o alcarilo multicíclico en el grupo de sustituyentes de Cy¹ están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, oxo, carboxi, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-

C(=O)-;

y con la condición adicional de que cuando Cy¹ es cicloalquilo-C₃₋₁₀, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros o alcarilo multicíclico, cada uno de los mismos también pueda estar independientemente sustituido con oxo;

5 (B) Cy² es cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros, aril-C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido con uno a tres alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi C₁₋₂₀, halo-alquil-C₁₋₂₀, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, aril-C₆₋₁₄ de 5-14 miembros o heteroarilo iguales o diferentes, en los que el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀;

10 10 (C) L¹ es un grupo alquíleno de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con carboxi o hidroxi; o

L¹ es -CH₂-haloalquíleno (C_{1-C₅}), o

L¹ es cicloalquíleno-C₄₋₈ opcionalmente sustituido con hidroxi; o

15 L¹ y Cy² representan juntos aril C₆₋₁₄-cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil-C₃₋₁₀-arilo-C₆₋₁₄;

(D) R¹ es alcoxi-(C_{1-C₄}) que está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos;

(E) L² es un enlace, -O- o -CH₂-O-;

y donde:

cada uno de R², R³, R⁴ y R⁵ es independientemente H o alquilo-C₁₋₂₀,

20 R⁶ es alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi-C₁₋₂₀;

R⁷ es H o alquilo-C₁₋₂₀;

R⁸ es alquilo-C₁₋₂₀, arilo-C₆₋₁₄, arilo-C₆₋₁₄-alquilo-C₁₋₂₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros-alquilo-C₁₋₂₀, en el que el resto arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

25 25 cada uno de Y¹ y Y² es independientemente hidrógeno o alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi, alcoxicarbonilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, hidroxi, amino, alquilamino-C₁₋₂₀, di-alquilamino-C₁₋₂₀, cicloalquilo-C₃₋₁₀, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo-C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, iguales o diferentes; en los que el arilo-C₆₋₁₄ y el heteroarilo de 5-14 miembros están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀ o alcoxi-C₁₋₂₀ y en los que el cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros y alcarilo multicíclico están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀ u oxo; o

30 30 35 Y¹ y Y² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de tres a siete miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NY³, en el que Y³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₂₀, y en el que el heterociclico está opcionalmente sustituido con uno a tres carboxi, hidroxi, hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀, oxo, amino, alquilamino-C₁₋₂₀ o di-alquilamino-C₁₋₂₀ iguales o diferentes;

Z' es C(=O)-N(R⁴), NR⁴ o S(O)_n; y

n es 0, 1 ó 2;

40 40 con la condición de que cuando R¹ es metoxi, L¹ es -CH₂-CH₂-, L² es un enlace y Cy² es 2,4-diclorofenilo, entonces Cy¹ no sea 1-metil-2-etiloxicarbonil-indol-5-ilo;

o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 45 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un paciente que sufre un trastorno mediado por la PGD2 incluyendo, pero sin limitarse a ellas, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia a los alimentos), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados de

activación sistémica de los mastocitos, shock anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas de prurito (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan de forma secundaria como resultado de la conducta acompañadas de prurito (tales como escarificaciones y contusiones), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesiones por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares, administrando a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

Como se ha usado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

"Acilo" significa H-CO- o (grupo alifático o ciclico)-CO-. Un acilo preferido incluye alcanoílo inferior que contiene un alquilo inferior. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo, palmitoílo, acriloílo, propinoílo y ciclohexilcarbonilo.

"Alifático" significa alquilo, alquenilo o alquinilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono. Preferentemente, el alquenilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente, el alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo.

"Alcoxi" significa alquil-O-. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

"Alcoxialquieno" significa alquil-O-alquieno. Los ejemplos de alcoxialquieno incluyen metoximetileno y etoximetileno.

"Aloxicarbonilo" significa alquil-O-CO-. Los ejemplos de aloxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo.

"Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, el alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Es más preferido el alquilo inferior. Ramificado significa que uno o más de los grupos de alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior", significa 1 a 4 átomos de carbono en una cadena de alquilo lineal que puede ser recta o ramificada.

"Alquilamino" significa alquil-NH-. Un alquilamino preferido es alquil (C₁-C₆)-amino. Los ejemplos de alquilamino incluyen metilamino y etilamino.

"Alquieno" significa un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono. Preferentemente, el alquieno es el alquieno inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenileno incluyen metileno, etileno, propileno y butileno.

"Alquilsulfinilo" significa alquil-SO-. El alquilsulfinilo preferido es alquil (C₁-C₆)-sulfinilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfinilo incluyen CH₃-SO-.

"Alquilsulfonilo" significa alquil-SO₂⁻. Un alquilsulfonilo preferido es alquil (C₁-C₆)-sulfonilo. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen CH₃-SO₂⁻ y CH₃CH₂-SO₂⁻.

"Alquiltio" significa un alquil-S-. Los ejemplos de alquiltio incluyen CH₃-S-.

"Alquinilo" significa un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono. Preferentemente, el alquinilo tiene de 2 a 12 átomos de carbono. Más preferentemente, el alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de 2 a 4 átomos de carbono en una cadena alquinilo lineal que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.

"Aroílo" significa aril-CO-. Los ejemplos de aroílo incluyen benzoílo y 1- y 2-naftoílo.

"arilo" significa un sistema de anillo aromático, monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono. El arilo preferido incluye de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

"Arilalquilo" significa aril-alquil-. Un arilalquilo preferido contiene un resto alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenometilo.

"Arilalcoxi" significa arilalquil-O-. Los ejemplos de arilalcoxi incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi.

"Arilaloxicarbonilo" significa arilalquil-O-CO-. Los ejemplos de arilaloxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

"Arilalquiltio" significa arilalquil-S-. Los ejemplos de arilalquiltio incluyen benciltio.

5 "Arilcicloalquenilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Son ejemplos de arilcicloalquenilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquenilo consiste en 5 a 7 átomos en el anillo. Un arilcicloalquenilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquenilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de arilcicloalquenilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.

10 "Arilcicloalquilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Son ejemplos de arilcicloalquilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un arilcicloalquilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de arilcicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftileno.

15 "Arilheterociclenilo" significa un arilo y heterociclenilo condensados. Son ejemplos de arilheterociclenilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el heterociclenilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclenilo del arilheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un arilheterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclenilo del arilheterociclenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de arilheterociclenilo incluyen 3H-indolinilo, 1H-2-oxoquinolilo, 2-1H-1-oxoisooquinolilo, 1,2-di-hidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

20 "Arilheterociclico" significa un arilo y heterociclico condensados. Son ejemplos de heterociclarilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el heterociclico consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclico se une a través de cualquier átomo del resto heterociclico del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclico del arilheterociclico define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un arilheterociclico puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclico del arilheterociclico puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de arilheterociclico incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo, 2,3-dihidrobenz[f]isoindol- 2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

30 "Ariloxi" significa un aril-O-. Los ejemplos de ariloxi incluyen fenoxi y naftoxi. "Ariloxicarbonilo" significa aril-O-CO-. Los ejemplos de ariloxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

"Arilsulfinilo" significa aril-SO-. Los ejemplos de arilsulfinilo incluyen fenilsulfinilo y naftilsulfinilo.

"Arilsulfonilo" significa aril-SO₂- . Los ejemplos de arilsulfonilo incluyen fenilsulfonilo y naftilsulfonilo.

35 "Arlitio" significa aril-S-. Los ejemplos de arlitio incluyen feniltio y naftiltio.

40 "Compuestos de la presente invención" y las expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de la fórmula (I) que se han descrito anteriormente en este documento, cuya expresión incluye los profármacos éster, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto así lo permita. De forma similar, la referencia a los intermedios, estén ellos mismos reivindicados o no, pretende abarcar su sales, y solvatos, cuando el contexto lo permita.

45 "Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono o multicíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos preferidos del sistema de anillos incluyen de 5 a 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo preferidos se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquenilo monocíclico incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Un ejemplo de cicloalquenilo multicíclico es norbornilenilo.

"Cicloalquenilarilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Son ejemplos de cicloalquenilarilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquenilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un cicloalquenilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de cicloalquenilarilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.

50 "Cicloalquenilheteroarilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. El cicloalquenilheteroarilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el cicloalquenilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un cicloalquenilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del

anillo. El átomo de nitrógeno de un cicloalquenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de cicloalquenilheteroarilo incluyen 5,6-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroisoquinolilo, 5,6-dihidroquinolinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-dihidrobenzoxazolilo.

- 5 "cicloalquilo" significa un sistema de anillo saturado, no aromático, mono o multicíclico de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillo preferidos incluyen de 5 a 7 átomos del anillo; y tales sistemas de anillos preferidos se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo multicíclico incluyen 1-decalina, norbornilo y adamant-(1- o 2-)ilo.
- 10 "Cicloalquilarilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Son ejemplos de cicloalquilarilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un cicloalquilarilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de cicloalquilarilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftileno.
- 15 "Cicloalquileno" significa un grupo cicloalquilo bivalente que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. Los cicloalquilenos preferidos incluyen de 5 a 7 átomos del anillo; y tales sistemas de anillos preferidos se denominan también "inferiores". Los puntos de unión del grupo cicloalquileno incluyen patrones de unión 1,1-, 1,2-, 1,3- o 1,4- y cuando puede aplicarse la relación estereoquímica de los puntos de unión es cis o trans. Los ejemplos de cicloalquileno monocíclico incluyen (1,1-, 1,2- o 1,3-)ciclohexileno y (1,1- o 1,2-)ciclopentileno.
- 20 "Cicloalquilheteroarilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. El cicloalquilheteroarilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el cicloalquilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un cicloalquilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un cicloalquilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de cicloalquilheteroarilo incluyen 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1H-bencimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.
- 25 "Ciclilo" significa cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico o heterociclenilo.
- 30 "Dialquilamino" significa (alquil)₂-N-. Un dialquilamino preferido es (alquil C₁-C₆)₂-N-. Los ejemplos de grupos incluyen dialquilamino dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.
- El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor o cloro.
- 35 "Haloalcoxi" significa alcoxi sustituido con uno a tres grupos halo. Se prefiere el alcoxi inferior sustituido con uno a tres halógenos. Se prefiere más el alcoxi inferior sustituido con un halógeno.
- 40 "Haloalquilo" se refiere a alquilo sustituido con uno a tres grupos halo. Se prefiere el alquilo inferior sustituido con uno a tres halógenos. Se prefiere más el alquilo inferior sustituido con un halógeno.
- 45 "Haloalquileno" significa alquieno sustituido con uno a tres grupos halo. Se prefiere el alquieno inferior sustituido con uno a tres halógenos. Se prefiere más el alquilo inferior sustituido con un halógeno. Los haloalquileno ejemplares incluyen -CHF-, -CF₂-, -CH₂-CHF- y -CH₂-CF₂-.
- 50 "Heteroaroilo" significa heteroaril-CO-. Los ejemplos de heteroaroilo incluyen tiofenoílo, nicotinoílo, pirrol-2-ilcarbonilo, 1- y 1,2-naftoílo y piridinoílo.
- 55 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos de 5 a 14 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sistemas de anillos aromáticos preferidos incluyen de 5 a 10 átomos de carbono e incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más preferidos del sistema de anillos incluyen de 5 a 6 átomos en el anillo. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes del heteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y también puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxi, éste también incluye su tautómero correspondiente, en el que dicho heteroarilo sustituido es capaz de lo mismo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, indolizinilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

"Heteroarylalquilo" significa heteroaril-alquil-. Preferentemente, el heteroarylalquilo contiene un resto alquilo C₁₋₄. Los ejemplos de heteroarylalquilo incluyen tetrazol-5-ilmetilo.

"Heteroarylalcoxi" significa heteroaril-alquil-O-.

"Heteroarylalcoxcarbonilo" significa heteroarylalquilo-O-CO-.

- 5 "Heteroarilcicloalquenilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. El heteroarilcicloalquenilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el cicloalquenilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heteroarilcicloalquenilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquenilo incluyen 5,6-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroisoquinolilo, 5,6-dihidroquinolinalilo, 5,6-dihidroquinazolinilolo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-dihidrobenzoxazolilo.
- 10 "Heteroarilcicloalquilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. El heteroarilcicloalquilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el cicloalquilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heteroarilcicloalquilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquilo incluyen 5,6,7,8-tetrahidroquinolino, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinalilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilolo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.
- 15 "Heteroarilheterociclenilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. El heteroarilheterociclenilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el heterociclenilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heteroarilheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heteroarilheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilazaheterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclenilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heteroarilheterociclenilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclenilo incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H -imidazo[4,5-c]piridilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-1,7 -dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-1 -dihidro-1,7 -naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.
- 20 "Heteroarilheterociclico" significa un heteroarilo y heterociclico condensados. El heteroarilheterociclico preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el heterociclico consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heteroarilheterociclico se une a través de cualquier átomo del heterociclico del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclico del heteroarilheterociclico define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilheterociclico puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclico del heteroarilheterociclico también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclico del heteroarilheterociclico puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclico incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro[1,7]naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2-1H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetrahidro[2,6]naftiridinilo.
- 25 "Heteroariloxi" significa heteroaril-O- . Los ejemplos de heteroariloxi incluyen piridiloxi.
- 30 "Heterociclenilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. Preferentemente, el sistema de anillos no aromáticos incluye de 5 a 10 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más
- 35
- 40
- 45
- 50

preferidos del sistema de anillos incluyen de 5 a 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo preferidos se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de heterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar también opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de azaheterociclenilo monocíclico incluyen 1,2,3,4-tetrahidrohidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo y 2-pirazolinilo. Los ejemplos de oxaheterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo y fluorodihidro-furanilo. Un ejemplo de oxaheterociclenilo multicíclico es 7-oxabiciclo[2,2,1]heptenilo. Los ejemplos de tioheterociclenilo monocíclico incluyen dihidrotiofenilo y dihidrotiopiranilo.

"Heterociclenilarilo" significa un arilo y heterociclenilo condensados. Son ejemplos de heterociclenilarilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el heterociclenilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un heterociclenilarilo se une a través de cualquier átomo del arilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclenilo del heterociclenilarilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclenilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclenilo del heterociclenilarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclenilarilo incluyen 3H-indolinilo, 1H-2-oxoquinolilo, 2H-1-oxoisooquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

"Heterociclenlheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. El heterociclenlheteroarilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el heterociclenilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heterociclenlheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heterociclenlheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un azaheterociclenlheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterociclenlheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclico del heterociclenlheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los heterociclenlheteroarilos ejemplares incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.

"Heterocicclilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos saturados no aromáticos de 3 a 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillos es/son hetero elemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferentemente, el sistema de anillos contiene de 5 a 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo preferidos del sistema de anillos incluyen de 5 a 6 átomos en el anillo; y tales tamaños de anillo preferidos se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio, como prefijo antes de heterocicclilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterocicclilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicclilo también puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocicclilo monocíclico incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranilo.

"Heterocicclilarilo" significa un arilo y heterocicclilo condensados. Son ejemplos de heterocicclilarilo aquellos en los que el arilo del mismo es fenilo y el heterocicclilo consiste en 5 a 6 átomos en el anillo. Un heterocicclilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterocicclilo del heterocicclilarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterocicclilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterocicclilo del heterocicclilarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocicclilarilo incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo y 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

"Heterocicclheteroarilo" significa un heteroarilo y heterocicclilo condensados. El heterocicclheteroarilo preferido es uno en el que el heteroarilo del mismo consiste en 5 a 6 átomos del anillo y el heterocicclilo consiste en 5 a 6 átomos del anillo. Un heterocicclheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heterocicclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterocicclilo del heterocicclheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterocicclheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterocicclheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterocicclilo del heterocicclheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocicclheteroarilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[3,4-

5 b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro[1,7]naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2-1H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetra-hidro[2,6]naftiridinilo.

"hidroxialquilo" significa un HO-alquileno-. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen HO-CH₂- y HO-CH₂-CH₂-.

10 "Alcarilo multicíclico" significa un sistema de anillos multicíclicos que incluye al menos un anillo aromático condensado al menos a un anillo no aromático que puede estar saturado o insaturado y puede contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de alcarilo multicíclico incluyen arilcicloalquenilo, arilcicloalquilo, arilheterociclenilo, arilheterociclico, cicloalquenilarilo, cicloalquilarilo, cicloalquenilheteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterociclenilo, heteroarilheterociclico, heterociclenilarilo, heterociclenilheteroarilo, heterocicilarilo y heterocicilheteroarilo. Los grupos alcarilos multicíclicos preferidos son anillos bicíclicos que incluyen un anillo aromático condensado a un anillo no aromático y que pueden contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

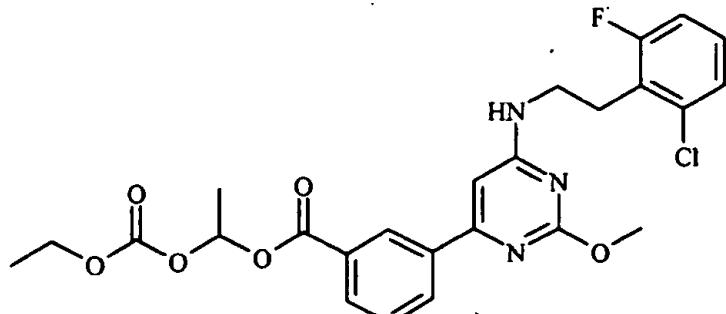
15

"Paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

20 La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" usada en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del ámbito de aplicación del criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes con toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas proporcionalmente a una razonable relación beneficio/riesgo y eficaz para el uso deseado de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto precursor de la presente invención, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, *in vivo* forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Incluyen, pero sin limitarse a grupos tales como alcanoílo (tales como acetilo, propanoílo, butanoílo y similares), aroílo no sustituido y sustituido (tales como benzoílo y benzoílo sustituido), alcoxcarbonilo (tales como etoxicarbonilo), trialquilsililo (tales como trimetilo y trietilsililo) y monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo). Gracias a la facilidad con la que los grupos metabólicamente escindibles de los compuestos de esta invención se escinden *in vivo*, los compuestos que llevan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que llevan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden mostrar una mejor biodisponibilidad como resultado de la mayor solubilidad y/o velocidad de absorción otorgada por el compuesto precursor en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. Se proporciona un análisis minucioso en Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al., Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bandaged, ed., capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series y Bioreversible Carriers en Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan en la presente memoria como referencia.

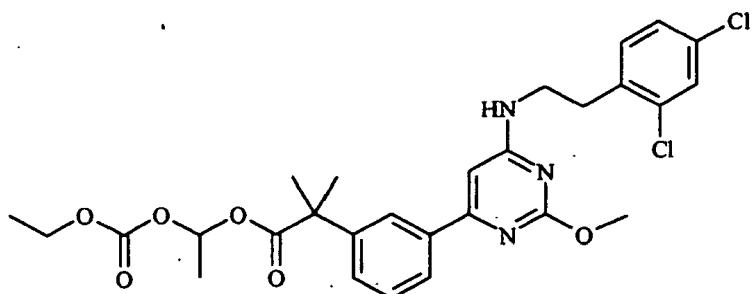
25

30 40 "Profármaco de éster" significa un compuesto que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Como alternativa, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Son ejemplos de profármacos de éster:

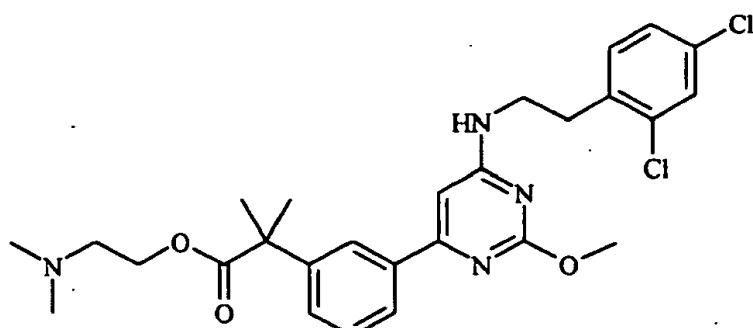


45

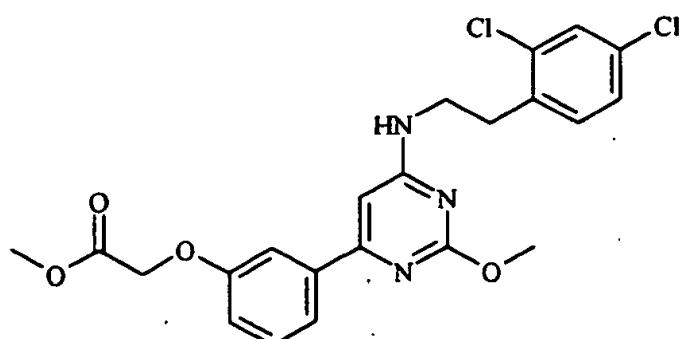
ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, 1-etoxicarboniloxi-etyl éster y sus enantiómeros;



ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, t-etoxicarbonilo-etyl éster y sus enantiómeros;



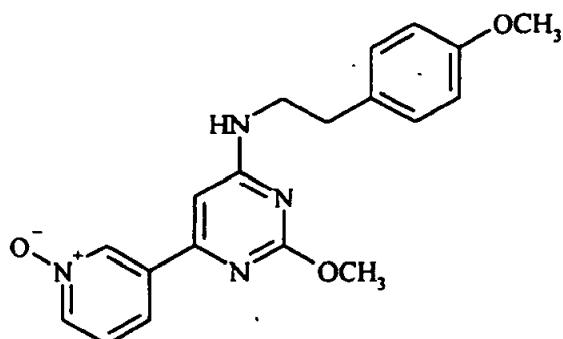
- 5 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, 2-dimetilamino-etyl éster; y



ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, éster metílico.

- 10 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y a las sales de adición de bases, no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos.

Un ejemplo de N-óxido es:



[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina.

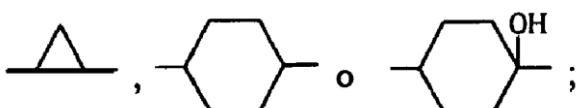
- 15 "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente.

Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más de las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. La expresión "solvato" incluye tanto los solvatos aislables como los solvatos en fase de solución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

- 5 Son ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxi por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilenobis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.
- 10 Son ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo carboxi por ejemplo los descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.
- 15 Una clase especialmente útil de ésteres de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxi puede formarse a partir de restos ácidos seleccionados entre los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden unirse y/o interrumpirse con un átomo de oxígeno o con un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morpholinometil)benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(morpholinometil)-benzoatos y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.
- 20 Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos y tales compuestos son útiles en forma de base libre o en forma de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
- 25 20 Las sales de adición de ácidos son una forma de uso más conveniente; y en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácidos incluyen preferentemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son atóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibitorios beneficiosos inherentes a la base libre no se invalidan por efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos, todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre incluso si la sal particular, *per se*, se desea solamente como un producto intermedio como, por ejemplo, cuando la sal se forma solamente para la purificación y la identificación, o cuando se usa como intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos de intercambio de iones. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen las derivadas de ácidos minerales y de ácidos orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, quinatos, estearato, 35 laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-B-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluolitartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonato. Véase, por ejemplo S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), que se incorpora aquí como referencia.
- 40 40 Cuando el compuesto de la invención se sustituye con un resto ácido, pueden formarse sales por adición de bases y son simplemente una forma de uso más conveniente; y en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente a la forma de ácido libre. Las bases que se pueden usar para preparar las sales de adición de bases incluyen preferentemente aquellas que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos cationes son atóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibitorios inherentes a la base libre no se invalidan por efectos secundarios atribuibles a los cationes. Las sales de adición de bases también pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada obtenida a partir de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales y de aminas. Las sales de 45 metales adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y de potasio. Las sales de adición de bases inorgánica adecuadas se preparan a partir de bases de metales que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases de aminas adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y preferentemente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. Amoníaco, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina, y diciclohexilamina.
- 50 55 60

Así, en la medida en que son útiles en sí mismas como compuestos activos; las sales de los compuestos de la invención son útiles para los propósitos de purificación de los compuestos, por ejemplo, aprovechando las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos precursores, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas bien conocidas para los expertos en la materia.

- 5 Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención pueden mostrar también isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, de los compuestos de la Fórmula (I) descritos anteriormente en este documento.
- 10 Tales isómeros pueden ser separados a partir de sus mezclas, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Las técnicas de cromatografía quiral representan un medio para separar isómeros a partir de mezclas de los mismos. Pueden intentarse técnicas de recristalización quiral como un medio alternativo para separar isómeros a partir de mezclas de los mismos. También pueden prepararse compuestos isómeros individuales empleando, siempre que sea aplicable, precursores quirales.
- 15 Respecto a una descripción más detallada de los compuestos preferidos de la presenten invención, una realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que R' es metoxi, etoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que Cy¹ es fenilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-benzotriazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, furanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 2-oxo-1H-piridinilo, fenilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, quinolinilo, tienilo o piperidinilo, en el que cada uno de los mismos está opcional e independientemente sustituido con una a tres de los grupos de sustituyentes Cy¹ iguales o diferentes; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy¹ es fenilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes Cy¹ iguales o diferentes; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy² es fenilo, ciclohexenilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indolilo, isocromanilo, fenilo, naftalenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi, alquil-(C₁-C₃), hidroxi, ciano, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, arilo o heteroarilo, en los que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo o hidroxialquilo, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy² es fenilo, ciclohex-1-enilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, naftalen-2-ilo, isocroman-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o tien-2-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi, alquilo-(C₁-C₃), hidroxi, ciano, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, arilo o heteroarilo, en los que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo o hidroxialquilo, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 Otra realización preferida de la invención es un compuesto de la fórmula (I) en la que: L es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CHCH₃-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(OH)-, -CH(CO₂H)-CH₂-, -CH₂-CF₂-,



o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que All y Cy² representan juntos indan-1-ilo o indan-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que L¹ es -CH₂-CH₂-;o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que L¹ es -CH₂-CF₂-; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy¹ es fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de acilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heteroaroilo, heterociclenilo, hidroxi, nitro, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-; Y¹Y²NSO₂-; Y¹Y²N-C(=O)-alquilen-(C₁-C₆)-Z¹-; alquil-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-; alquil-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-; alquil-O-N(R⁵)-C(=O)-; alquil-O-N(R⁵)-SO₂-; alquil-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, aril-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-SO₂-N(R⁵)-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-NH-C(=O)-NH-;

15 alcoxi, que está opcionalmente sustituido con uno a tres iguales o diferentes seleccionados entre carboxi o heteroarilo; o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halógeno, carboxi, arilo, heteroaril alcarilo multicíclico, ciano, hidroxi, Y¹Y²N-, H₂N-C(=NH)-NH-O-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, R⁶-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-O-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-SO₂-N(R⁵)-, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, H₂N-C(=NH)-NH-O- iguales o diferentes; o alcoxi, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroarilo;

en la que

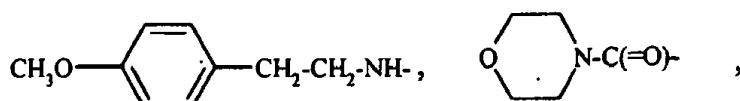
el resto arilo o heteroarilo en los grupos sustituyentes está opcionalmente sustituido independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, carboxi, aloxicarbonilo o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

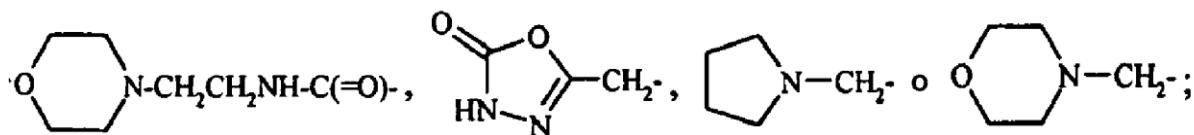
y donde

25 el resto heterociclenilo o alcarilo multicíclico en los grupos sustituyentes está opcionalmente sustituido independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, carboxi, aloxicarbonilo, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-u oxo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo), fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de alcanoílo inferior, alcoxi inferior, carboxi, ciano, halógeno, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, heteroarilo; o alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido con uno a tres halógeno, carboxi, heteroarilo, hidroxi o Y¹Y²N- iguales o diferentes; donde los restos heteroarilo en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo o alcoxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

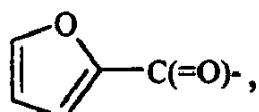
45 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo), fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, metoxi, carboxi, ciano, cloro, metilo, -CHF₂-, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, HO₂C-CH₂-, HOCH₂-, HO-CH(CH₃)-, H-C(=N-OH)-, H-C(=N-OCH₃)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OCH₃)-, H₂N-CH₂-, CH₃NHCH₂-, CH₃OCH₂CH₂NHCH₂-, CH₃NH-C(=O)-,



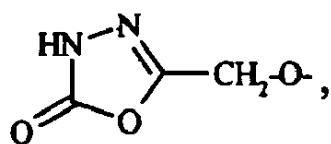
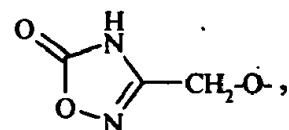


o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

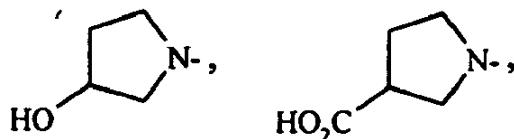
5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de formilo, acetilo, metoxi, cloro, flúor, hidroxi, nitrilo, carboxi, CH₃O-, CH=CH-, CH₃-SO-, CH₃SO₂-, CH₃CH₂SO₂-, HO₂C-CH₂-O-, HO₂C-C(CH₃)₂-O-,



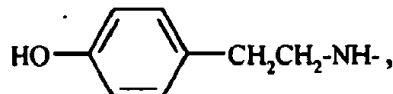
10 5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etilo,



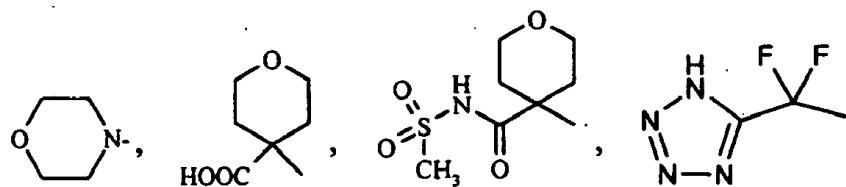
3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, H₂N-, (CH₃)₂N-,



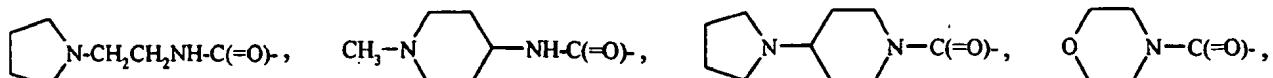
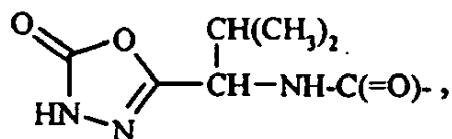
15 CH₃OCH₂CH₂NH-,



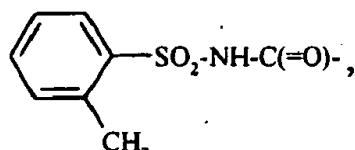
HOCH₂CH₂NH-,



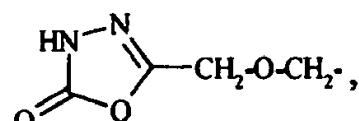
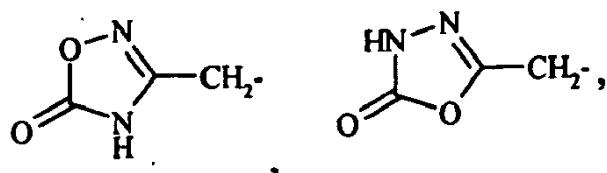
20 HO₂C-CF₂-, CH₃CH₂SO₂NHC(=O)-C(CH₃)₂-, PhCH₂SO₂NHC(=O)-C(CH₃)₂-, CH₃CH₂SO₂NHC(=O)-CF₂-, H₂N-C(=O)-, CH₃NHC(=O)-, (CH₃)₂NC(=O)-, (CH₃)₂NCH₂CH₂NH-C(=O)-, HO₂CCH₂NH-C(=O)-, HO₂CCH(CH₃)NH-C(=O)-, HO₂CCH(CH(CH₃)₂)NH-C(=O)-, HO₂CCH(CH₂CH(CH₃)₂)NH-C(=O)-,



5 CH₃CH₂NH-C(=O)-O-, H₂N-SO₂-, CH₃NHSO₂-, CH₃CH₂NHSO₂-, (CH₃)₂CHNH-SO₂-, CH₃CH₂NH-C(=O)-CH₂-O-, (CH₃)₂CHNH-C(=O)-CH₂-O-, (CH₃)₂NCH₂CH₂NH-C(=O)-C(CH₃)₂-O-, CH₃-C(=O)-NH-SO₂-, CH₃CH₂-O-C(=O)-NH-, CH₃-O-C(=O)-NH-SO₂-, CH₃-O-N(CH₃)-C(=O)-, CH₃-O-NH-SO₂-, CH₃-SO₂-NH-C(=O)-, CH₃-SO₂-N(CH₃)-C(-O)-,

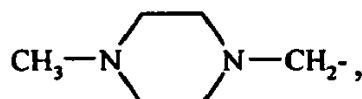
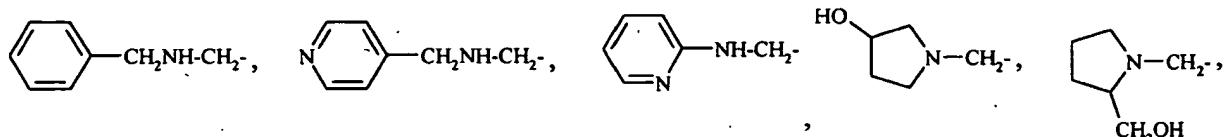


CH₃-SO₂-NH-, CH₃-C(=O)-NH-, CH₃O-CH₂-C(=O)-NH-, CH₃CH₂NH-C(=O)-NH-, HO₂C-CH₂CH₂-, HO₂C-CH(CH₃)-, HO₂C-C(CH₃)₂-, HO₂C-CH₂-O-CH₂-, bencilo, NC-CH₂-,



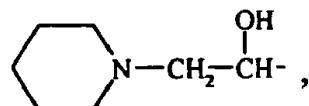
10

HOCH₂-, HOCH₂CH₂-, HO-CH(CH₃)-, HO-C(CH₃)₂-, H₂NCH₂-, (CH₃)₂NCH₂CH₂NHCH₂-, HO₂C-CH(CH₂Ph)-NHCH₂-, HO₂C-CH(CH₂OH)-NHCH₂-,

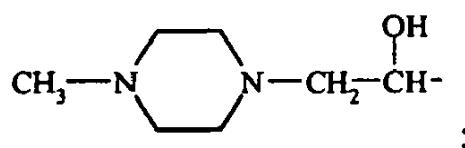


15

H₂N-C(=NH)-NH-O-CH₂-, CH₃OCH₂-C(=O)-NH-CH₂-, HOCH₂-NH-C(=O)-CH₂-, CH₃-C(=O)-NH-CH₂-, CH₃-C(=O)-NH-CH₂CH₂-, HOCH₂CH₂-NH-C(=O)-CH₂CH₂-, CH₃-O-C(=O)-NH-CH₂-, CH₃SO₂-NH-CH₂-, H₂N-C(=NH)-NH-O-CH₂-,



o



20 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que Cy² es ciclohex-1-enilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

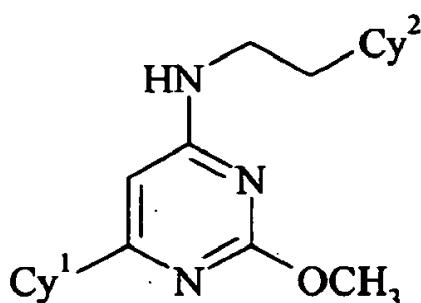
5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de alcoxi, alquilo-(C₁-C₃), hidroxi, ciano, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, arilo o heteroarilo, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo o hidroxialquilo, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de metoxi, etoxi, metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, F₂HCO-, F₃CO-, F₃C-, amino, H₂N-SO₂⁻, ciano, hidroxi, nitro o 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), en la que Cy² es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o tien-2-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de alcoxi, halo o hidroxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) en la que L² es un enlace.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de la fórmula (II)



(II)

20 en la que Cy¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en el presente documento o un N-óxido de los mismos, o un profármaco de éster de los mismos, o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II) en la que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre:

25 acilo, alquilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, hidroxi, heterociclico, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂⁻, Y¹Y²N-C(=O)-(C₁-C₆)-alqueno-Z¹-; alquil-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-O-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-SO₂-N(R⁵)-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-NH-C(=O)-NH; alquenilo, que está opcionalmente sustituido con alcoxi;

alcoxi, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroarilo; o

30 alquilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, carboxi, ciano, heteroarilo, hidroxi, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-O-R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; o alcoxi, que está opcionalmente sustituido con carboxi;

en la que

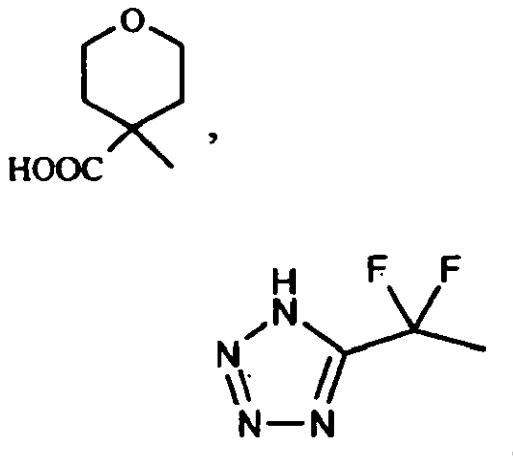
los restos heterociclico en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, oxo, carboxi, alcoxcarbonilo o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; y

35 los restos heteroarilo en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, carboxi, alcoxcarbonilo o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

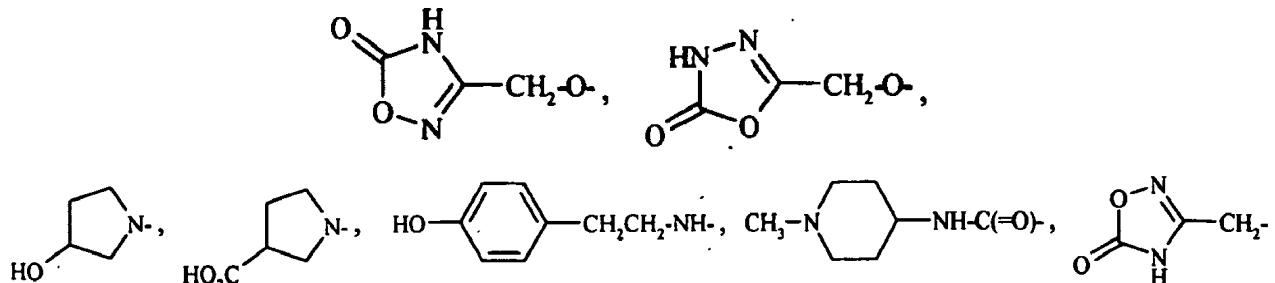
o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, hidroxi, carboxi, 5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-

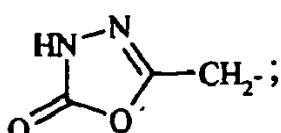
ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etilo, H₂N-; CH₃-NHC(=O)-, CH₃CH₂NH-C(=O)-O-CH₃O-CH=H-, CH₃SO₂-, CH₃CH₂SO₂-, HO₂C-CH₂O-, HO₂C-C(CH₃)₂O-, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃OCH₂CH₂NH-, H₂N-SO₂-, CH₃NHSO₂-,
 5 CH₃CH₂NHSO₂-, (CH₃)₂CHNH-SO₂-, CH₃CH₂NH-C(=O)-CH₂O-, (CH₃)₂CHNH-C(=O)-CH₂O-, CH₃-C(=O)-NH-SO₂-,
 CH₃-O-C(=O)-NH-SO₂, CH₃-O-NH-SO₂-, CH₃-SO₂-NH-C(=O)-, CH₃-SO₂-N(CH₃)-C(=O)-, CH₃-SO₂-NH-, CH₃-C(=O)-NH-, CH₃O-CH₂-C(=O)-NH-, CH₃CH₂NH-C(=O)-NH-, HO₂C-CH₂CH₂-, HO₂C-CH(CH₃)-, HO₂C-C(CH₃)₂-,
 HO₂C-CH₂-O-CH₂-, HO-CH(CH₃)-, HO-C(CH₃)₂-, NC-CH₂-, CH₃OCH₂-C(=O)-NH-CH₂-,



10 HO₂C-CF₂-, CH₃CH₂SO₂NHC(=O)-C(CH₃)₂-, PhCH₂SO₂NHC(=O)-C(CH₃)₂-, CH₃CH₂SO₂NHC(=O)-CF₂-,



o



15 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo), fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de:

25 - acilo, carboxi, heteroarilo, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²NC(=O)-; o

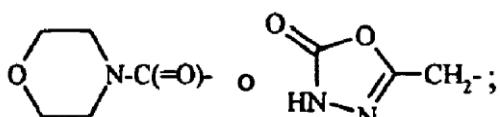
alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi, heteroarilo o hidroxi;

en la que

los restos heteroarilo en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo o alcoxi,

o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo; indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo), fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, metilo, metoxi, carboxi, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, HO₂C-CH₂- , HOCH₂- , HO-CH(CH₃)- H-C(=N-OH)-, H-C(=N-OCH₃)- , CH₃-C(=N-OH), CH₃-C(=N-OCH₃)- , CH₃NH-C(=O)-,



o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi, alquilo-(C₁-C₃), hidroxi, ciano, halógeno, haloalcoxi, haloalquilo, nitró, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, arilo o heteroarilo, en los que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo o hidroxialquilo, y el heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de metoxi, metilo, etilo, ciano, bromo, cloro, flúor, F₂HCO-, F₃CO-, F₃C-, nitró o 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy² es ciclohex-1-enilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, naftalen-2-ilo, isocroman-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, o tien-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy² es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo piridin-4-ilo o tien-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de:

acilo, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heterociclico, hidroxi, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-, alquil-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-, alquil-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

alcoxi, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroarilo; o

alquilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, carboxi, heteroarilo, hidroxi, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; o alcoxi, que está opcionalmente sustituido con carboxi;

en la que

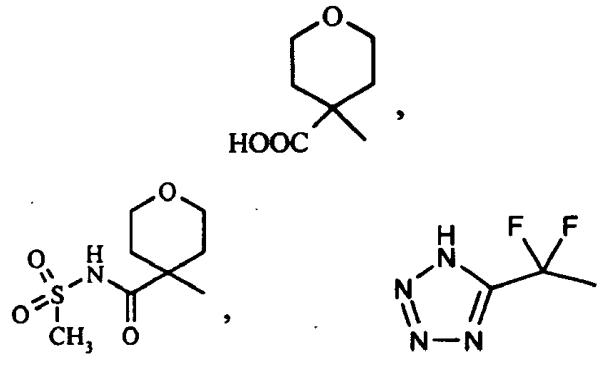
los restos heterociclico en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, oxo, carboxi, alcoxcarbonilo o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

los restos heteroarilo en los grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos independientemente con hidroxi, amino, alquilo, alcoxi, carboxi, alcoxcarbonilo o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

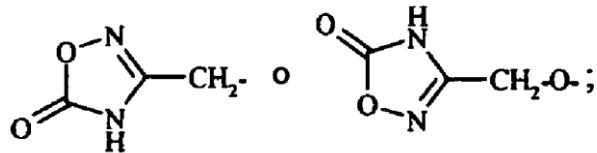
o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, metoxi, carboxi, cloro, fluoro, ciano, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, HO₂C-CH₂-O-, HO₂C-C(CH₃)₂-O-, H-C(=N-OH)-,

CH3NHC(=O)-, CH3CH2NH-C(=O)-O-, CH3-O-C(=O)-NH-SO2-, CH3-SO2-NH-C(=O)-, HO2C-CH(CH3)-, HO2C-C(CH3)2-, HO2C-CH2-O-CH2-, HOCH2-,

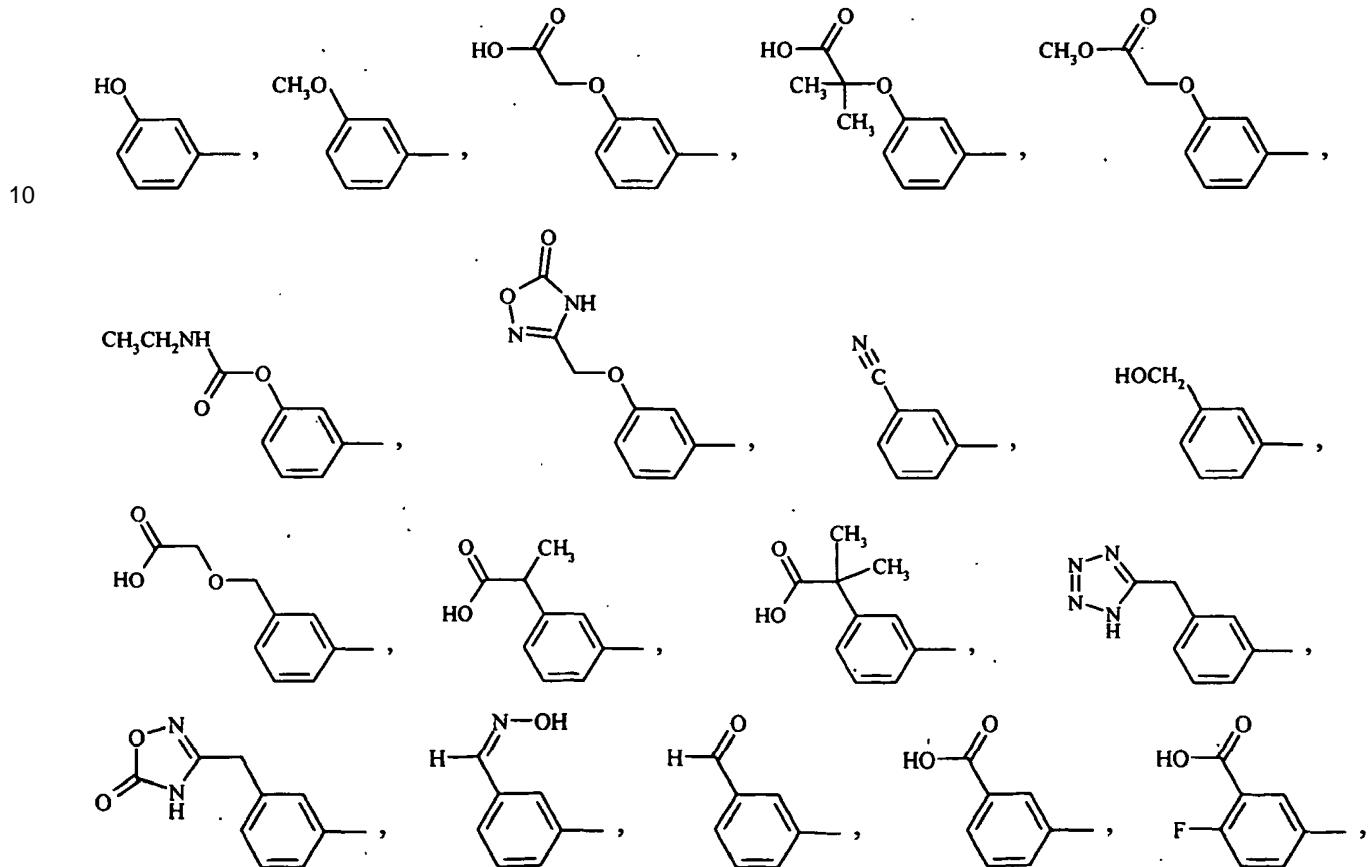


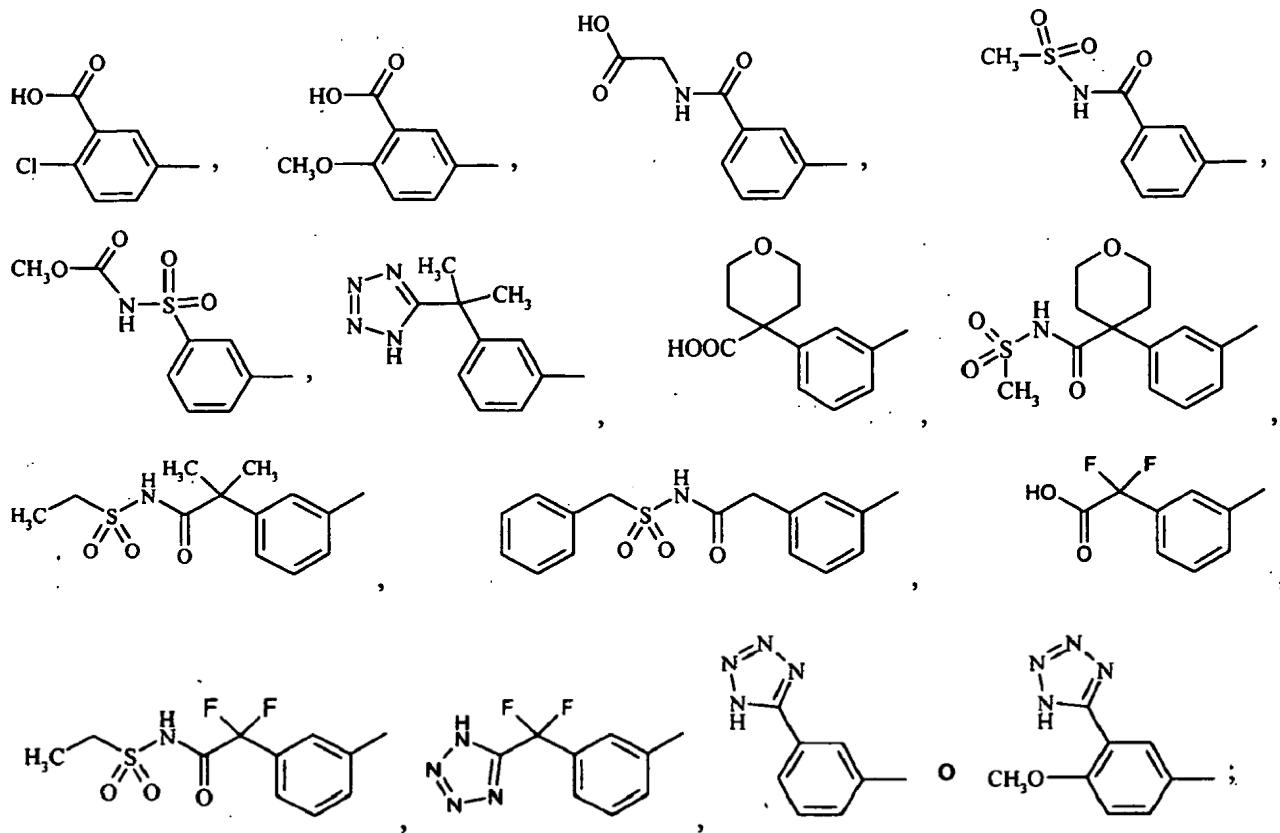
5 HO2C-CF2-, CH3CH2SO2NHC(=O)-C(CH3)2-, PhCH2SO2NHC(=O)-C(CH3)2-, CH3CH2SO2NHC(=O)-CF2-,



o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II) en la que Cy¹ es:



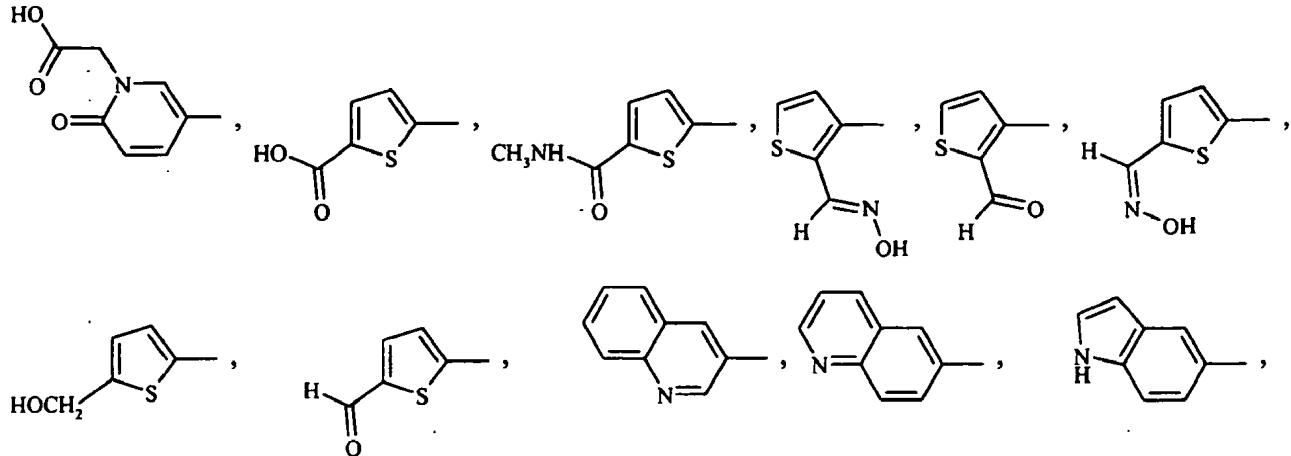


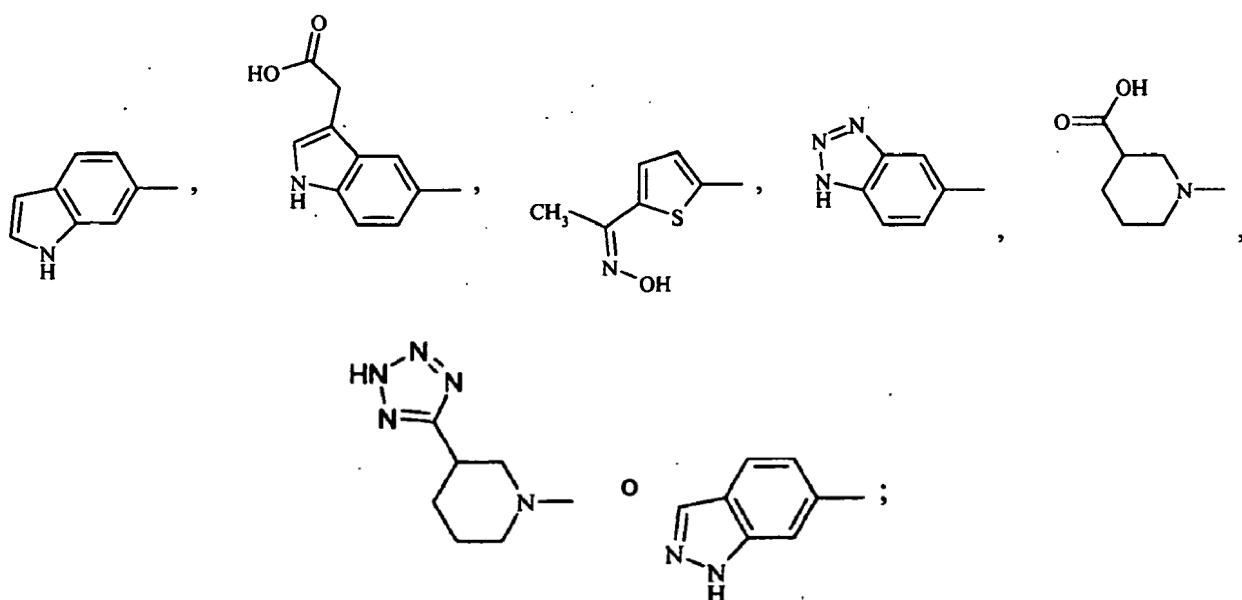
5 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es 1H-benzotriazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o 1-piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de acilo, carboxi, tetrazol-5-ilo; R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²NC(=O)-; o alquilo, que está opcionalmente sustituido con carboxi o hidroxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy¹ es 1H-benzotriazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o 1-piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de formilo, carboxi; tetrazol-5-ilo, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃-NH-C(=O)-, HO₂C-CH₂- o HO-CH₂-.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II) en la que Cy¹ es:





o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (II), en la que Cy² es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-flubrofenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo o 4-trifluorometoxifenilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que es
- 3-{6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
 [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida,
- 15 N-etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
- 20 éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico,
 ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
- 25 [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 (6-isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,

(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,
 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,

5 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida,
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida,

10 [2-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 (6-benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 1-(4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona,
 [6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,

15 [2-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 2,2'-dimetoxi-N*6*,N*6'-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[4,4']bipirimidinilo-6,6'-diamina,
 [2-metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 2-metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,

20 [6-(5-difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 6-(4-fluoro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina,
 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilamino)-etil]-fenol,
 N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin4-il})-bencil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina,

25 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-oná,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina,
 [6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-etoxi-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina,

30 6-(3-metoxi-fenil)-N*4*- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-N*2*,N*2*-dimetil-pirimidin-2,4-diamina,
 ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,

35 [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propionico,
 éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,

éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,
 éster metílico del ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo,
 5 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propionico,
 ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,
 ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
 10 ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoil)-metanosulfonamida,
 15 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida,
 oxima de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído,
 oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído,
 oxima 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído,
 20 oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 oxima de 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona,
 oxima de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(2-Fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida,
 25 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina,
 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-oná,
 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-1H-piridin-2-oná,
 30 3-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-oná,
 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-oná,
 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-oná,
 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)amina},
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)amina},
 35 (6-bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina,
 ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida,

- 1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona,
 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol,
 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)petilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 ácido 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 5 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehido,
 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona,
 ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 10 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina,
 2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo,
 15 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 20 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 {2-metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 {2-metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 25 1-etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea,
 éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propionico,
 [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina,
 30 [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-tiofen-2-il-etil]-amina,
 3-{2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-amino]-etil}-1H-indol-5-ol,
 [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 35 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina,
 [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,

- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(3-fenil-propil)-amina,
[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propionico,
[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
5 [2-metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
(2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 45;
ácido 3-{6-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
N-(3-{6-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
10 [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina,
3-(6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenol,
[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina,
[2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico,
15 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
1-etoxicarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
20 ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético,
[6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio,
[6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
25 ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benciloxi)-acético,
éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético,
ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético,
3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico,
ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
30 metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
éster metílico del ácido (3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-loxi)-benzoico,
N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida,
N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida,
[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-oxiranilmethoxy-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
35 ácido 2-{3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etyl-amino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
ácido 2-[3-(2-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etyl-amino}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propiónico,
5-(3-{6-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etyl-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximethyl)-1-etyl-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona,

- ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 2-(3-{6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxilico,
 5 ácido 1-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopantanocarboxilico,
 2-morfolin-4-il-etil éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}benzoico,
 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,
 10 (3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-etil}-bifenil-3-il)-metanol,
 éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxilico,
 N-[4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-
 metanosulfonamida,
 15 éster etílico del ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-
 carboxilico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido (3-{6-[2-
 (2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acético etanosulfónico,
 éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético,
 20 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acetonitrilo,
 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{6-[3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-amina,
 ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propionico,
 ácido 2-{3-[6-(indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propionico,
 25 N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-
 metanosulfonamida,
 éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metrahidropiran-
 4-carboxilico,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoximetil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 30 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroximetil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxilico,
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilico,
 2,3-dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propionico,
 35 ácido 2-(3-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 2-(3-{6-[(isocroman-1-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionico,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propionico,
 ácido 2-(3-{6-[(benzofuran-5-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionicos,
 40 N-(6-{2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzotiazol-2-il)-acetamida,

- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etanosulfónico,
- N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-metanosulfonamida,
- 5 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-oná,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida,
- [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin4-il}-amina,
- ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico,
- 10 2-(2-cloro-5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol o ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico,
- o un N-óxido de los mismos, o un éster profármaco de los mismos, o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es
- 3-{6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzonitrilo, Ejemplo 1;
- [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina, Ejemplo 2;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida, Ejemplo 3;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida, Ejemplo 4(a);
- 20 N-etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida, Ejemplo 4(b);
- N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida, Ejemplo 4(c);
- 6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 5;
- N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida, Ejemplo 6(a);
- N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida, Ejemplo 6(b);
- 25 éster etílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico, Ejemplo 6(c);
- ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 7;
- trifluoroacetato del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo 8(a);
- 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 8(b);
- 30 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 8(c);
- [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 8(d);
- [2-metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 8(e);
- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 8(f);
- (6-isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 8(g);
- 35 (5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol, Ejemplo (9a);
- (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol, Ejemplo 9(b);
- (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol, Ejemplo 9(c);
- (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol, Ejemplo 9(d);
- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 10(a);

- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 10(b);
 [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(c);
 N-(2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida, Ejemplo 10(d);
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida, Ejemplo -10(e);
 5 [2-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(f);
 (6-benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(g);
 1-(4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona, Ejemplo 10(h);
 [6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(i);
 [6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(j);
 10 [2-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(k);
 [6-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(1);
 2,2-dimetoxi-N*6*,N*6'*-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina, Ejemplo 10(m);
 [2-metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 11(a);
 2-metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 11(b);
 15 [6-(5-difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 12;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 13(a);
 hidrocloruro de 6-{4-fluoro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 13(b);
 20 hidrocloruro de 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilamino)-etil]-fenol, Ejemplo 13(c);
 hidrocloruro de N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina, Ejemplo 13(d);
 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 14(a);
 [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 14(b);
 25 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-on, Ejemplo 14(c);
 hidrocloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 15(a);
 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 15(b);
 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 15(c);
 30 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 15(d);
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 16(a);
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 17(a);
 [6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-etoxi-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 17(b);
 ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(a);
 35 ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(b);
 ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(c);
 [2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 21(a);
 [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 21(b);

- éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico, Ejemplo 22(a);
- éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 22(b);
- éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 22(c);
- 5 éster metílico del ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético, Ejemplo 22(d);
- (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo, Ejemplo 22(e);
- (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo, Ejemplo 22(f);
- ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico, Ejemplo 23(a);
- 10 ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 23(b);
- ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético, Ejemplo 23(c);
- ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico, Ejemplo 23(d);
- 15 sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico , Ejemplo 23(e);
- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 24(a);
- hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 24(b);
- {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 24(c);
- 20 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoyl)-metanosulfonamida, Ejemplo 25(a);
- 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida, Ejemplo 25(b);
- oxima de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 26(a);
- oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 26(b);
- oxima de 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 26(c);
- 25 oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 26(d);
- oxima de 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona, Ejemplo 26(e);
- oxima de S-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 26(f);
- hidrocloruro de [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)- 2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 27;
- 30 hidrocloruro de N-(2-Fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida, Ejemplo 28;
- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina, Ejemplo 29;
- 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona, Ejemplo 32;
- 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona, Ejemplo 33;
- 35 hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, Ejemplo 34(a);
- hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, Ejemplo 34(b);
- 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
- 40 hidrocloruro, Ejemplo 34(c);
- ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(a);

ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(b);
[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il]amina, Ejemplo 35(c);
[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 35(d);
(6-bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 35(e);
5 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(f);
3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida, Ejemplo 35(g);
1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona, Ejemplo 35(h);
3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 35(i);
2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 35(j);
10 ácido 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(k);
3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 35(l);
1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona, Ejemplo 35(m);
hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(n);
[2-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 35(o);
15 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 35(p);
[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 35(q);
2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 35(r);
(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo, Ejemplo 35(s);
3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo, Ejemplo 35(t);
20 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 35(u);
3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 35(v);
ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(w);
[2-metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 35(x);
25 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 35(y);
éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(z);
{2-metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 36;
{2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 37;
{2-metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 38;
{2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 39;
30 [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 40;
1-etil-3-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea, Ejemplo 41;
éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
Ejemplo 42;
[2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(a);
35 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 43(b);
[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 43(c);
hidrocloruro de [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(d);

- hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(2-tiofen-2-il-etil)-amina, Ejemplo 43(e);
 3-{2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol, Ejemplo 43(f);
 hidrocloruro de [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(g);
 hidrocloruro de [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(h);
 5 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(2-piridin-3-il-etil)-amina, Ejemplo 43(i);
 hidrocloruro de [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(j);
 hidrocloruro de (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(k);
 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-(3-fenil-propil)-amina, Ejemplo 43(l);
 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 43(m);
 10 ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico, Ejemplo 43(n);
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 43(o);
 [2-metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 44;
 (2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 45;
 ácido 3-{6-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 46(a);
 15 hidrocloruro de [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 46(b);
 hidrocloruro de N-(3-{6-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida, Ejemplo 46(c);
 20 hidrocloruro de [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 46(d);
 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 46(e);
 Hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 47;
 25 [2-Metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina hidrocloruro, Ejemplo 48;
 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico, Ejemplo 49(a);
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 49(b);
 hidrocloruro de 1-eticocarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 50;
 30 hidrocloruro de 2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 51;
 ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético, Ejemplo 52;
 trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio, Ejemplo 53(a);
 [6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 53(b);
 35 ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 53(c);
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 sal sódica, Ejemplo 54;
 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo, Ejemplo 55;
 ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benciloxi)-acético, Ejemplo 56;
 40 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionato sódico, Ejemplo 57;

éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético, Ejemplo 58;

ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético, Ejemplo 59;

3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico, Ejemplo 60;

5 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo 61;

trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo 62;

éster metílico del ácido (3-{6-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-iloxy}-benzoico, Ejemplos 63;

10 N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida, Ejemplo 64;

hidrocloruro de N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida, Ejemplo 65;

[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-oxirarilmethoxy-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, Ejemplo 66;

15 ácido 2-{3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico, Ejemplo 67;

ácido 2-[3-(2-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etilamino}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propiónico, Ejemplo 68;

20 5-(3-{6-[2-(3,4(difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximethyl)-1-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona, Ejemplo 69;

ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 70;

ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 71;

ácido 2-(3-{6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 72;

ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxílico, Ejemplo 73;

25 hidrocloruro del ácido 1-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopantanocarboxílico, Ejemplo 74;

2-morfolin-4-il-etil éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 75;

2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 76;

30 éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 77;

(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol, Ejemplo 78(a);

(3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-etil}-bifenil-3-il)-metanol, Ejemplo 78(b);

éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 79;

35 ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico, Ejemplo 80(a);

N-[4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-metanosulfonamida, Ejemplo 80(b);

éster etílico del ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico, Ejemplo 80(c);

40 ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético, Ejemplo 81 (a);

[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido etanosulfónico, Ejemplo 81(b);

- éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético, Ejemplo 81(c);
- (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo, Ejemplo 82(a);
- (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acetonitrilo, Ejemplo 82(b);
- 5 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-(6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-amina, Ejemplo 82(c);
- ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico, Ejemplo 83(a);
- ácido 2-{3-[6-(indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico, Ejemplo 83(b);
- N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-metanosulfonamida, Ejemplo 84(a);
- 10 éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico, Ejemplo 84(b);
- ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico, Ejemplo 87;
- hidrocloruro del ácido S-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, Ejemplo 88;
- 15 2,3-dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 89;
- ácido 2-(3-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 90;
- ácido 2-(3-{6-[(isocroman-1-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 91;
- 20 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 92;
- ácido 2-(3-{6-[(benzofuran-5-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 93;
- N-(6-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzotiazol-2-il)-acetamida, Ejemplo 94;
- 25 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etenosulfónico, Ejemplo 95(a);
- N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-metanosulfonamida, Ejemplo 95(b);
- 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-oná, Ejemplo 95(c);
- 30 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida, Ejemplo 95(d);
- 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida, Ejemplo 95(e);
- [2-(2,4-dicloro-fenilpetil)]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 96;
- 35 ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico, Ejemplo 97;
- 2-(2-cloro-5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol, Ejemplo 98;
- o hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico, Ejemplo 99.
- Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable 40 del mismo, que es
- N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida, Ejemplo 4(c);
- ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 7;
- trifluoroacetato del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo

- 8(a);
- 5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido, Ejemplo 8(b);
 (5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol, Ejemplo (9a);
 (3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol, Ejemplo 9(c);
- 5 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-*{*2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 10(a);
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-*{*2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 10(b);
 [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 10(c);
 [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 14(b);
 3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol,
- 10 hidrocloruro, Ejemplo 15(a);
 hidrocloruro del ácido 3-*{*6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 15(b);
 hidrocloruro del ácido 3-*{*6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 15(c);
 hidrocloruro del ácido 2-(3-*{*6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 Ejemplo 15(d);
- 15 ácido 2-fluoro-5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(a);
 ácido 3-*{*6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(b);
 ácido 2-metoxi-5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 20(c);
 éster metílico del ácido (3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 22(b);
 éster metílico del ácido (3-*{*6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 22(c);
 20 ácido (3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético, Ejemplo 23(b);
 ácido (5-*{*6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético, Ejemplo
 23(c);
 ácido 2-(3-*{*6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico, Ejemplo 23(d);
 sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico , Ejemplo
 23(e);
- 25 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-*{*2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 24(a);
 hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-*{*2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo
 24(b);
 {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 24(c);
- 30 N-(3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoi)-metanosulfonamida, Ejemplo 25(a);
 oxima de 3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido, Ejemplo 26(b);
 oxima de 3-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido, Ejemplo 26(d);
 oxima de 1-(5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona, Ejemplo 26(e);
 oxima de 5-*{*2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido, Ejemplo 26(f);
 35 hidrocloruro de 3-(3-*{*6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona, Ejemplo 34(a);
 hidrocloruro de 3-(3-*{*6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona, Ejemplo 34(b);
 3-(3-*{*6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,

- hidrocloruro, Ejemplo 34(c);
- ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(a);
- hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(f);
- 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol, Ejemplo 35(i);
- 5 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído, Ejemplo 35(l);
- hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(n);
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo, Ejemplo 35(t);
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído, Ejemplo 35(u);
- hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 35(w);
- 10 [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 40;
- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 43(b);
- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 43(o);
- Hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 47;
- 15 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico, Ejemplo 49(a);
- ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético, Ejemplo 52;
- trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio, Ejemplo 53(a);
- [6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina, Ejemplo 53(b);
- 20 ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, Ejemplo 53(c);
- [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
- sal sódica Ejemplo 54;
- ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencíloxi)-acético, Ejemplo 56;
- ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético, Ejemplo 59;
- 25 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico, Ejemplo 60;
- trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo 62;
- ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxílico, Ejemplo 73;
- 30 ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico, Ejemplo 80(a);
- N-[4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida, Ejemplo 80(b);
- ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético, Ejemplo 81 (a);
- 35 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido etanosulfónico, Ejemplo 81(b);
- [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{6-[3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 82(c);
- N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida, Ejemplo 84(a);
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etenosulfónico, Ejemplo 95(a);

N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-metanosulfonamida, Ejemplo 95(b);

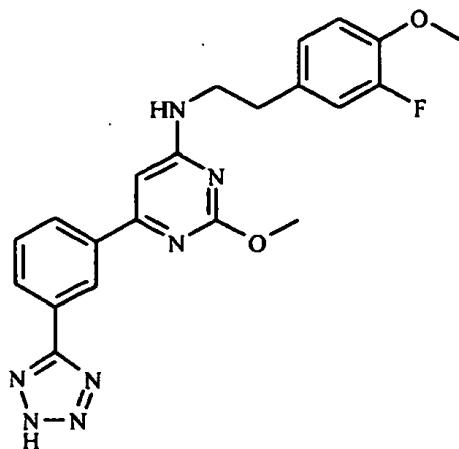
2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-oná, Ejemplo 95(c);

5 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida, Ejemplo 95(d);

2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida, Ejemplo 95(e);

o [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il}-amina, Ejemplo 96;

10 Los compuestos de la presente invención y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran de acuerdo con las reglas de nomenclatura de la IUPAC en las que los grupos característicos tienen prioridad decreciente de mención según el grupo principal que se indica a continuación: ácidos, ésteres, amidas, etc. Alternativamente, los compuestos se nombran por AutoNom 4 (Beilstein Information Systems, Inc.). [Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) en la que R¹ es metoxi, L¹ es etileno, L² es un enlace, Cy¹ es 3-(2H-tetrazol-5-il)-fenilo, Cy² es 3-fluoro-4-metoxi-fenilo; es decir, un compuesto que tiene la siguiente estructura:



se nombra [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina.

20 Sin embargo, se entiende que, para un compuesto particular indicado tanto por una fórmula estructural como por un nombre de la nomenclatura, si la fórmula estructural y el nombre de la nomenclatura son contradictorios, la Fórmula estructural tiene preferencia sobre el nombre de la nomenclatura.

Los compuestos de la invención muestran actividad antagonista del receptor de la prostaglandina D2 y son útiles como agentes de actuación farmacológica. Por consiguiente, se incorporan en las composiciones farmacéuticas y se usan en el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos.

25 Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son antagonistas del receptor de la prostaglandina D2 de acuerdo con los ensayos descritos en la bibliografía y descritos en la sección de ensayos farmacológicos presentados más adelante, y se cree que los resultados de estos ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a afecciones que pueden mejorar por medio de la administración de un antagonista de PGD2. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden por lo tanto ser útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos mediados por la PGD2, incluyendo, pero no limitados a, enfermedades alérgicas (tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eczema, enfermedades acompañadas por picor (tales como rascarse y golpearse), inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesión de reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuresía, colitis ulcerosa y similares.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles en tratamientos que implican una terapia de combinación con:

40 (i) antihistaminas, tales como fexofenadina, loratadina y citirizina, para el tratamiento de la rinitis alérgica;

(ii) antagonistas de leucotrieno, tales como montelukast y zafirulast, para el tratamiento de la rinitis alérgica,

COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc. - véanse específicamente las reivindicaciones del documento WO 01/78697 A2;

(iii) agonistas beta, tales como albuterol, salbuterol y terbutalina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.;

5 (iv) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y citirizina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.;

(v) Inhibidores de PDE4 (fosfodiesterasa 4), tales como roflumilast y cilomilast, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.; o

10 (vi) con antagonistas de TP (receptor del tromboxano A2) o CrTh2 (molécula homóloga al receptor quimioatraventante expresada en células Th2), tales como Ramatrobran (BAY-u3405), para el tratamiento de COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.

Una realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento de la rinitis alérgica.

Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención es el tratamiento del asma bronquial.

15 Según una característica adicional de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece o es propenso a padecer afecciones que pueden aliviarse por medio de la administración de un antagonista del receptor de la prostaglandina D2, por ejemplo, las afecciones descritas anteriormente en este documento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una composición que contiene un compuesto de la invención. "Cantidad eficaz" pretende querer decir una cantidad de compuesto de la presente invención eficaz como un antagonista del receptor de la prostaglandina D2 y que de esa manera produce el efecto terapéutico deseado.

20 Debe entenderse que las referencias en la presente memoria a un tratamiento incluyen una terapia profiláctica, así como el tratamiento de afecciones establecidas.

La presente invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la invención mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 En la práctica, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable a seres humanos y otros animales por administración tópica o sistémica, incluyendo la administración oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, según la afección del destinatario.

30 "Formas de dosificación farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas de dosificación del compuesto de la invención e incluyen, por ejemplo, comprimidos, grageas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas, incluyendo suspensiones, pulverizaciones, inhalantes, comprimidos, pastillas, emulsiones, soluciones, gránulos, cápsulas y supositorios, así como preparaciones líquidas para inyecciones, incluyendo preparaciones de liposomas. Las técnicas y formulaciones pueden encontrarse, en general, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

35 Un aspecto particular de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención que se va a administrar en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden compuestos de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado de entre el grupo constituido en soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes desgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o fomentar la adsorción, y agentes de administración, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

45 Ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxetilénicos, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

50 Ejemplos de agentes antibacterianos y antifúngicos para la prevención de la acción de microorganismos incluyen parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

Los ejemplos de agentes isotónicos incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción prolongando la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que fomentan la adsorción realizando la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 5 Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizantes de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofururílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetiformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.
- 10

Los ejemplos de excipientes incluyen lactosa, azúcar de leche, citrato sódico, carbonato cálcico y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de agentes disgragantes incluyen almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos.

- 15 Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato sódico, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

En general, la elección del vehículo farmacéutico aceptable se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, modo particular de administración y condiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, oblesas o comprimidos que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también
- 25 puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

"Forma de dosificación sólida" significa que la forma de dosificación del compuesto de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico, o (a) cargas o diluyentes, como por ejemplo almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silílico, (b) aglutinantes, como por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, (c) humectantes, como por ejemplo glicerol, (d) agentes disgragantes, como por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y Na₂CO₃, (e) agentes para retrasar la disolución, como por ejemplo parafina, (f) acelerantes de la absorción, como por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo caolín y bentonita, (i) lubricantes, como por ejemplo talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes tamponantes, y agentes que liberan el compuesto o compuestos de la invención en una cierta parte del conducto intestinal de una manera retardada.

- 40 Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida tal como en forma de polvo o de gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o dispersante. Pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgragantes como almidón, ácidos algínicos y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. Los comprimidos moldeados se pueden obtener moldeando en una máquina adecuada una mezcla de los compuestos en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.
- 45

- 50 Las composiciones sólidas también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 55 Si se desea y para conseguir una distribución más eficaz, los compuestos pueden microencapsularse o asociarse a sistemas de liberación lenta o de liberación dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,L-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas, e inyectarse por vía subcutánea o intramuscular por una técnica denominada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar la liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por la incorporación de

agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

"Forma de la dosificación líquida" significa que la dosis de compuesto activo a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables.

5 Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

Cuando se usan suspensiones acuosas, éstas pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía tópica a un paciente. La formulación puede presentarse como una pomada tópica, ungüento, polvos, pulverizaciones e inhalantes, geles (basados en agua o en alcohol), cremas, como se conoce generalmente en la técnica, o incorporarse en una base de matriz para aplicarse en un parche, que permitiría la liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos pueden emplearse con una base parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Como alternativa, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen colirios en los que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; 15 pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

20 La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), convenientemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. En una realización particular, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Conjuntamente, el(s) emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) constituyen la cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la base de ungüento emulsionante que constituye la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema.

25 30 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihidroxilado, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tales como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (que incluye PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de forma deseable, un compuesto que potencie la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas.

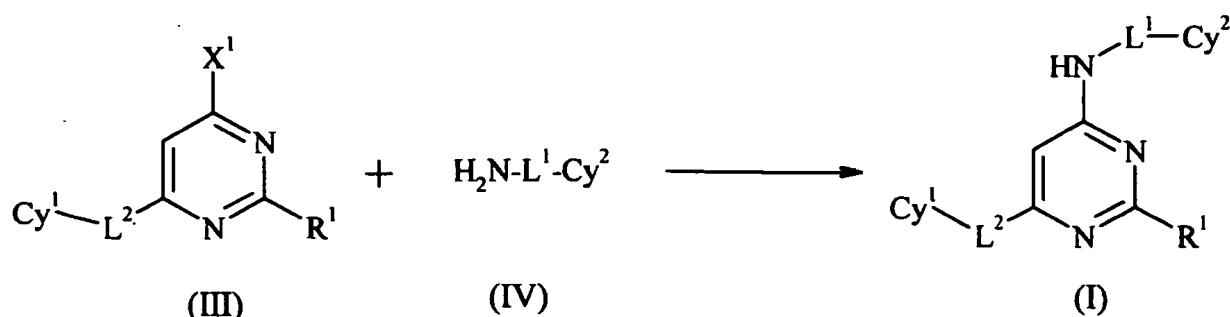
35 40 La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades deseadas. De esta manera, una crema debe ser preferentemente un producto no graso, que no manche y que sea lavable, con la consistencia adecuada para evitar las fugas desde los tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena lineal o ramificada tales como miristato de diisopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-ethylhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol, CAP. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Como alternativa, pueden usarse lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

45 50 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal o vaginal se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía rectal o vaginal a un paciente y que contienen al menos un compuesto de la invención. Los supositorios son una forma particular de tales formulaciones que pueden ser preparadas mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

55 La composición farmacéutica administrada por inyección pueden administrarse por inyección transmuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Las composiciones de la presente invención se formulan en soluciones líquidas, en particular en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones o soluciones de inyección acuosas o no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente, con la sangre del receptor deseado.

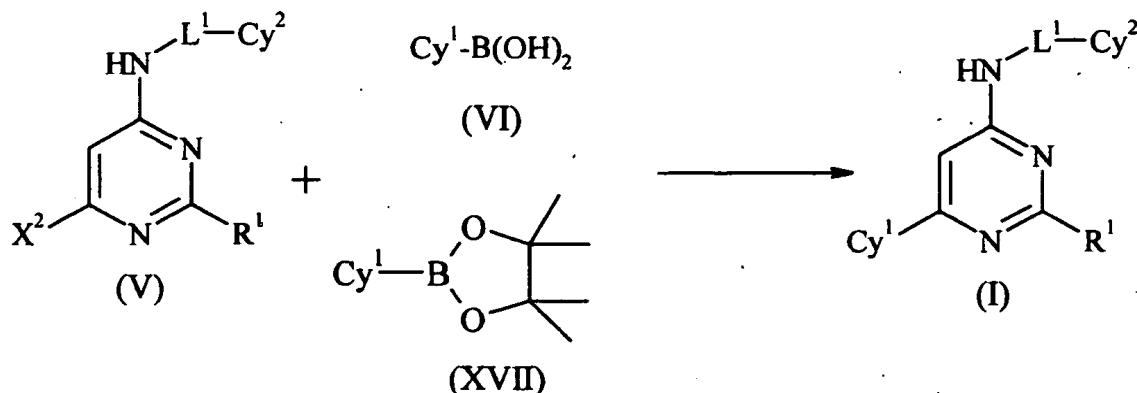
Una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación se refiere a composiciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía nasal o por inhalación a un

- paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones del principio activo acuosas u oleosas. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. Los inhaladores con medidor de dosis son útiles para administrar las composiciones de acuerdo con la invención para una terapia de inhalación.
- Los niveles de dosificación reales del (de los) ingrediente(s) activo(s) en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del (de los) ingrediente(s) activo(s) que sea(n) eficaz(eficaces) para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición concreta y un método de administración al paciente. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por lo tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.
- La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a 100, preferentemente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. El porcentaje de principio activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción de modo que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades de tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis diaria. Obviamente, se pueden administrar formas farmacéuticas unitarias aproximadamente al mismo tiempo. Una dosis puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesario para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder con rapidez a una dosis mayor o menor y pueden encontrar adecuada una dosis de mantenimiento mucho menor. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo al ritmo de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con los requerimientos fisiológicos de cada paciente particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.
- Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.
- Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones de elastómeros, y pueden conservarse en un estado seco por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.
- Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, lo que significa los métodos utilizados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.
- En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse según la práctica convencional, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquil (por ejemplo, bencilo), que pueden separarse por hidrólisis o hidrogenolisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo [-C(=O)CF₃] que puede separarse por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina de Merrifield enlazada a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que pueden separarse por hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.
- Un compuesto de Fórmula (I), en la que R¹, Cy¹, Cy², L¹ y L² son como se han definido anteriormente en este documento puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (III), en la que L², R¹ y Cy¹ son como se han definido anteriormente en este documento y X¹ es un halógeno, preferentemente cloro o un grupo triflatio, con una amina de Fórmula (IV), en la que L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en este documento.



La reacción puede realizarse convenientemente, por ejemplo, en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como 1-metil-2-pirrolidinona y a una temperatura de aproximadamente 160 °C.

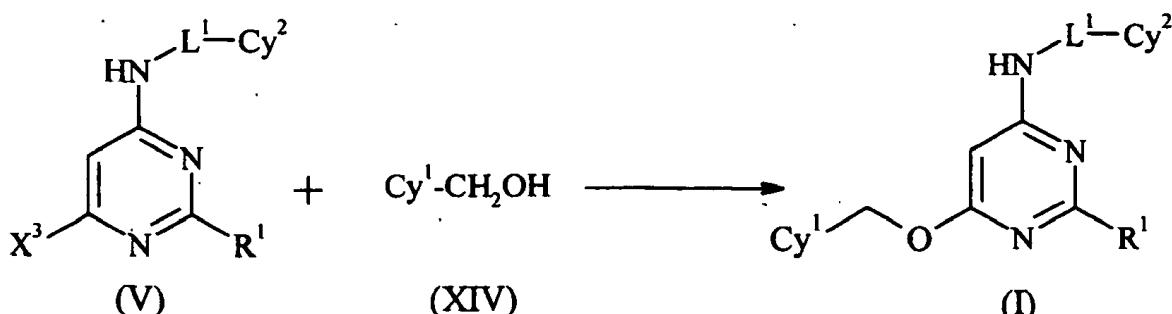
- 5 Un Compuesto de Fórmula (I), en la que L² es un enlace y R¹, Cy¹, Cy² y L¹ son como se definen más adelante en el presente documento también puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹, L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en el presente documento y X² es un halógeno, preferentemente cloro, o un grupo triflato, con un ácido borónico de Fórmula (VI), o un éster pinacol de ácido borónico de fórmula (XVII), en la que Cy¹ se ha definido anteriormente en el presente documento.



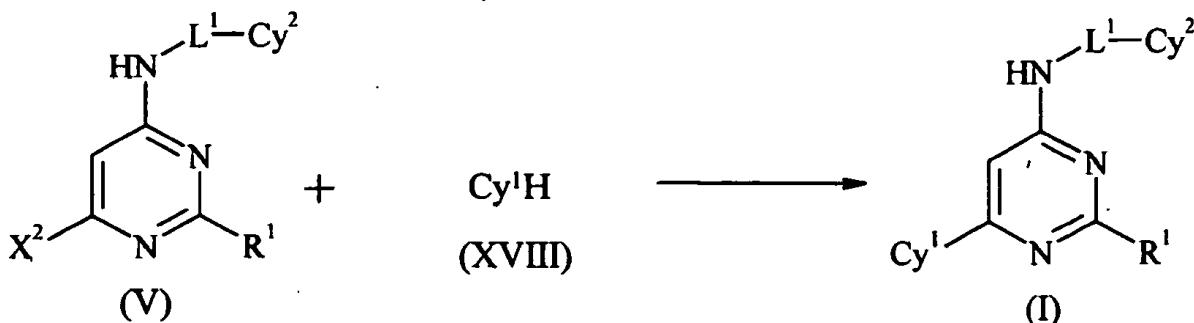
10

- La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente, por ejemplo, en presencia de un catalizador metálico complejo, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y Cs₂CO₃, en un disolvente inerte, tal como dimiel éter de etilenglicol acuoso y a una temperatura de aproximadamente 100 °C. Esta reacción también puede realizarse convenientemente en un horno microondas a aproximadamente 140 °C. La reacción de acoplamiento también puede realizarse en presencia de complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM y Cs₂CO₃, en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo acuoso a una temperatura hasta aproximadamente la temperatura de refluxo.

- 20 Un compuesto de Fórmula (I), en la que L² es -CH₂-O- y R¹, Cy¹, Cy² y L¹ son como se han definido anteriormente en este documento también puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (V), en la que R¹, L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en este documento y X³ es un halógeno, preferentemente cloro o un grupo triflato, con un compuesto de Fórmula (XIV), en la que Cy¹ es como se ha definido anteriormente en este documento. La reacción puede realizarse en presencia de hidruro sódico en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, a una temperatura de hasta la temperatura de refluxo.



Un compuesto de Fórmula (I), en la que L^2 es un enlace, Cy^1 heterociclico que contiene nitrógeno que conecta al anillo de piridina a través de su átomo de nitrógeno del anillo, en el que Cy^1 está opcionalmente sustituido de una a tres veces con grupos de sustituyentes Cy^1 iguales o diferentes como se ha definido anteriormente en el presente documento, y L' , Cy^2 y R^1 son como se han definido anteriormente en el presente documento y pueden prepararse por reacción de un compuesto correspondiente de Fórmula (V), en la que R^1 , L' y Cy^2 son como se han definido anteriormente en el presente documento y X^2 es un halógeno, preferentemente cloro, con un compuesto correspondiente de fórmula (XVIII), en la que Cy^1 es como se ha definido anteriormente en el presente documento.



La reacción puede realizarse convenientemente, por ejemplo, en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato sódico o KCO_3 , en un disolvente ínerte, tal como 1-metil-2-pirrolidinona, y a una temperatura de aproximadamente 140 °C.

Los compuestos de la invención también pueden prepararse por interconversión de otros compuestos de la invención.

15 De esta manera, por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxílico pueden prepararse por hidrólisis de los ésteres correspondientes. La hidrólisis puede realizarse convenientemente por hidrólisis alcalina usando una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, o un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, K₂CO₃, en presencia de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos, tales como dioxano, THF o metanol, a una temperatura de aproximadamente ambiente a aproximadamente a reflujo. La hidrólisis de los ésteres también puede realizarse por hidrólisis ácida usando un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla disolvente acuosa/orgánica inerte, usando disolventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura desde aproximadamente 50 °C hasta aproximadamente 80 °C.

Como otro ejemplo, los compuestos de ejemplo de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi pueden prepararse por retirada catalizada con ácido del grupo *terc*-butilo de los ésteres *terc*-butílicos correspondientes usando condiciones de reacción convencionales, por ejemplo reacción con ácido trifluoroacético a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

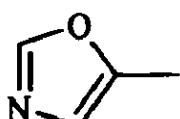
Como otro ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi pueden prepararse por hidrogenación de los ésteres bencílicos correspondientes. La reacción puede realizarse en presencia de formiato amónico y un catalizador metálico adecuado, por ejemplo paladio, soportado sobre un vehículo inerte tal como carbono, preferentemente en un disolvente tal como MeOH o EtOH y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo. La reacción se puede llevar a cabo de manera alternativa en presencia de un catalizador metálico adecuado, p.ej. platino o paladio opcionalmente soportado sobre un vehículo inerte tal como carbono, preferentemente en un disolvente tal como MeOH o EtOH.

Como otro ejemplo, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo formilo. La reacción puede realizarse usando dihidrogenofosfato sódico monohidrato y clorito sódico a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con un grupo Y¹Y²N-C(=O)- pueden prepararse mediante compuestos de acoplamiento de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi, con una amina de Fórmula Y¹Y²NH, para dar un enlace amida usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales. Los ejemplos incluyen (i) acoplamiento en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y trietilamina (o diisopropiletilamina) en THF (o dimetilformamida) a temperatura ambiente, (ii) acoplamiento en presencia de una carbodiímida, por ejemplo dicitrohexilcarbodiímida en presencia de trietilamina, (iii) tratamiento con 1-hidroxibenzotriazol y una carbodiímida, tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiímida, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. El acoplamiento también puede realizarse por reacción de compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi, con N-óxido de hexafluorofosfato de N-{(dimetilamino)(1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il)metileno}-N-metilmelanaminio en presencia de una base

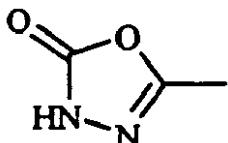
adecuada, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, seguido de reacción con una amina de Fórmula Y^1Y^2NH (puede usarse cloruro amónico para la preparación de los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $H_2N-C(=O)-$).

- 5 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo alquil- $SO_2-NH-C(=O)-$ pueden prepararse mediante compuestos de acoplamiento de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo carboxi, con una alquilsulfonamida de Fórmula alquil- SO_2-NH_2 , para dar un enlace amida usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales.
- 10 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $R^6-C(=O)-N(R^5)-$ pueden prepararse por reacción de compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $y HN(R^5)-$, con un cloruro de ácido de Fórmula $R^6-C(=O)-Cl$, en un disolvente inerte, tal como DCM, y en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, a una temperatura de aproximadamente 0 °C.
- 15 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $Y^1Y^2NSO_2$, pueden prepararse por (i) reacción de compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con H_2N- , con nitrito sódico, en presencia de ácido clorhídrico, a una temperatura de aproximadamente 0 °C, seguido de tratamiento de la sal diazonio resultante con dióxido de azufre, en presencia de cloruro de cobre, y (ii) tratamiento posterior de los compuestos resultantes de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con $Cl-SO_2-$ con una amina de Fórmula Y^1Y^2NH , a una temperatura de aproximadamente 0 °C.
- 20 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo alcoxi- $C(=O)-NH-SO_2-$ pueden prepararse por reacción de compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con H_2N-SO_2- , con un cloroformiato de alquilo, en presencia de hidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como THF y a una temperatura de aproximadamente 0 °C.
- 25 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $HOCH_2-$ pueden prepararse mediante la reducción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo alquil $C_{1-4}-O-C(=O)-$. La reducción puede realizarse convenientemente por medio de la reacción con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte, tal como THF y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de refluxo.
- 30 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $HOCH_2-$ pueden prepararse mediante la reducción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $H-C(=O)-$. La reducción puede realizarse convenientemente por medio de la reacción con borohidruro sódico, en un disolvente inerte, tal como THF y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente la temperatura ambiente.
- 35 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo F_2CH- pueden prepararse por reacción de compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $H-C(=O)-$, con trifluoruro de dimetilaminoazufre, en un disolvente inerte, tal como DCM, y a temperatura de refluxo.
- 40 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $R^2-C(=N-OR^3)-$, donde R^2 y R^3 son ambos H, pueden prepararse por reacción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo formilo con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada, tal como piridina y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. Los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo $R^2-C(=N-OR^3)-$, donde R^3 es H y R^2 es alquilo pueden prepararse de forma similar a partir de compuestos de Fórmula (I) en la que Cy^1 está sustituido con un grupo alquil-CO-.
- 45 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en los que Cy^1 está sustituido con un grupo $R^7-NH-C(=O)-NH-$, en la que R^7 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en los que Cy^1 está sustituido con un grupo amino, con un isocianato de Fórmula $R^7N=C=O$, en un disolvente inerte, tal como THF y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente.
- 50 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en los que Cy^1 está sustituido con



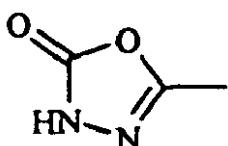
pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy^1 está sustituido con $H-C(=O)-$ con isocianuro de tosilmetilo, en presencia de K_2CO_3 , en un disolvente inerte, tal como MeOH y a una

temperatura de aproximadamente temperatura de reflujo. Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en los que Cy¹ está sustituido con



- 5 pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con CH₃O-C(=O)-CH₂- con hidrazina, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de MeOH y DCM, y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente, seguido de tratamiento de la hidrazida resultante con 1,1-carbonildiimidazol en presencia de trietilamina, en un disolvente inerte, tal como N-metil pirrolidina y a temperatura ambiente.

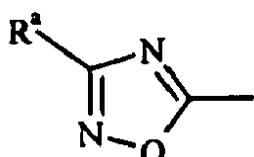
Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo



10

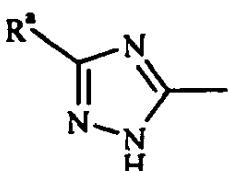
- pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I) que contienen un grupo NC-CH₂ por (i) reacción con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de metóxido sódico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de MeOH y DCM, y a temperatura ambiente; (ii) reacción de la N-hidroxi-acetamidina resultante con 1,1-carbonildiimidazol en presencia de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente inerte, tal como N-metil-pirrolidina y a temperatura ambiente.

- 15 Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo



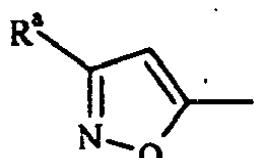
- 20 , en el que R^a es alquilo, pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo carboxi, con compuestos de Fórmula R^a-C(=NH)-NHOH, en presencia de TBTU seguido de irradiación en un horno microondas a una temperatura de aproximadamente 140 °C.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo



- 25 , en el que R^a es alquilo, pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con H₂N-C(=O)-, con compuestos de Fórmula R^a-C(OCH₃)₂-N(CH³)₂ a una temperatura de aproximadamente 110 °C seguido de reacción con hidrazina.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con un grupo



30

, en el que R^a es alquilo, pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con -CH₃(=O)-, con compuestos de Fórmula R^a-C(OCH₃)₂-N(CH₃)₂ a una temperatura de aproximadamente 90 °C seguido de reacción con hidroxilamina.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) que contienen engarces sulfóxido pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos que contienen engarces -S-. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con un peroíácido, p.ej. ácido 3-cloroperbenzoico, preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. DCM, preferentemente a, o cerca de la temperatura ambiente, o de manera alternativa por medio de hidrógeno-peroxomonosulfato potásico en un medio tal como metanol acuoso, tamponado a alrededor de pH 5, a temperaturas entre alrededor de 0°C y la temperatura ambiente. Este último método se prefiere para los compuestos que contienen un grupo lábil hacia los ácidos.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) que contienen engarces sulfona pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos que contienen engarces -S- o sulfóxido. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con un peroíácido, p.ej. ácido 3-cloroperbenzoico, preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. DCM, preferentemente a, o cerca de la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que hay un grupo N-óxido pueden prepararse por oxidación de los correspondientes compuestos que contienen un átomo de nitrógeno terciario adecuado. Por ejemplo, la oxidación se puede llevar a cabo de manera conveniente por medio de la reacción con un peroíácido, p.ej. ácido 3-cloroperbenzoico, preferentemente en un disolvente inerte, p.ej. DCM, preferentemente a, o cerca de la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo ciano pueden prepararse por reacción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo -C(=O)-NH₂ con pentacloruro de fósforo en presencia de trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo de manera conveniente en un disolvente inerte, tal como THF, y a una temperatura de alrededor de la temperatura de refluxo.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo tetrazolilo pueden prepararse por reacción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo ciano con azidotributilestaño. La reacción se puede llevar a cabo de manera conveniente en un disolvente inerte, tal como tolueno, y a una temperatura de alrededor de la temperatura de refluxo. Como alternativa, la reacción puede realizarse usando trimetilsilazida y óxido de dibutilestaño en un disolvente inerte, tal como tolueno y a una temperatura de aproximadamente 95 °C.

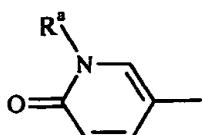
Como otro ejemplo del proceso de interconversión, compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con hidroxi, pueden prepararse por reacción de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con metoxi, con ácido de Lewis, tal como tribromuro de boro, en un disolvente inerte, tal como DCM y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en los que Cy¹ está sustituido con -OR^a (en la que R^a es alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo, heterociclico, cicloalquenilo, heterociclenilo, arilo, heteroarilo o alcarilo multicíclico) pueden prepararse por alquilación de los compuestos correspondientes de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con hidroxi, con compuestos de Fórmula (VII):

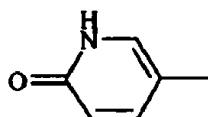


donde R^a es como se ha definido anteriormente en este documento y X³ es un halógeno, preferentemente un átomo de bromo o un grupo tosilo, usando condiciones de alquilación convencionales. La alquilación puede realizarse, por ejemplo, en presencia de a base, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, butóxido terciario potásico) o hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico), en dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ es



(donde R^a es arilo, alcarilo multicíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclico; o alquilo, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico, heterociclenilo, arilo; heteroarilo o alcarilo multicíclico) pueden prepararse por alquilación de los compuestos correspondientes de Fórmula (I), en la que Cy¹ es



con compuestos de Fórmula (VII), en la que R^a es como se ha definido justo antes en el presente documento y X³ es un halógeno, preferentemente un átomo de bromo o un grupo tosilo, usando condiciones de alquilación convencionales. La alquilación puede realizarse, por ejemplo, en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, butóxido terciario potásico) o hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico), en dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I), en los que Cy¹ está sustituido con Y¹Y²N-CH₂- pueden prepararse por aminación reductora de los correspondientes compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con H-C(=O)-, con una amina de Fórmula Y¹Y²NH, en presencia de triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de MeOH y 1,2-dicloroetano y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. La aminación reductora también puede realizarse en presencia de cianoborohidruro sódico o cianoborohidruro de litio, en metanol y a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente.

Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que Cy¹ está sustituido con H₂N-CH₂- pueden prepararse por reducción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I), en la que Cy¹ está sustituido con H-C(=N-OH)-. La reducción puede realizarse usando cinc en presencia de ácido acético a temperatura ambiente.

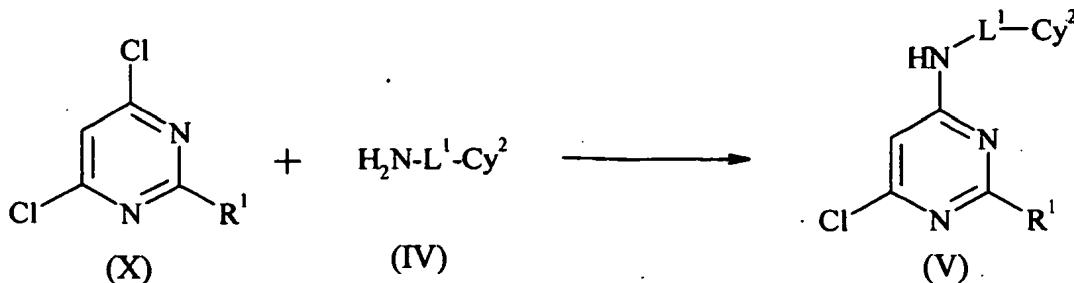
Como otro ejemplo del proceso de interconversión, los compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es alcoxi pueden prepararse por reacción de los correspondientes compuestos de Fórmula (I) en la que R¹ es metanosulfonilo con el alcohol apropiado en presencia de hidruro sódico. La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención pueden mostrar también isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros y estereoisómeros geométricos individuales y mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, de los compuestos de la Fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan de forma separada a partir de los isómeros apropiados de sus compuestos intermedios.

Los intermedios de Fórmula (II), en la que Cy¹ es como se ha definido anteriormente en el presente documento, R¹ es alcoxi-(C₁-C₄) y X¹ es un átomo de cloro, pueden prepararse a partir de los intermedios correspondientes de Fórmula (II), en la que R¹ es alquilitio-(C₁-C₄) por (i) tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzoico en un disolvente inerte, tal como DCM y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente y (ii) reacción con un alcóxido de metal alcalino, tal como alcóxido sódico, en un disolvente inerte, tal como dimetil éter de etilenglicol.

Los intermedios de Fórmula (V), en la que L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en el presente documento, R¹ es alcoxi-(C₁-C₄) y X² es un átomo de cloro, pueden prepararse de manera similar a partir de los intermedios correspondientes de Fórmula (V), en la que R' es alquilitio-(C₁-C₄).

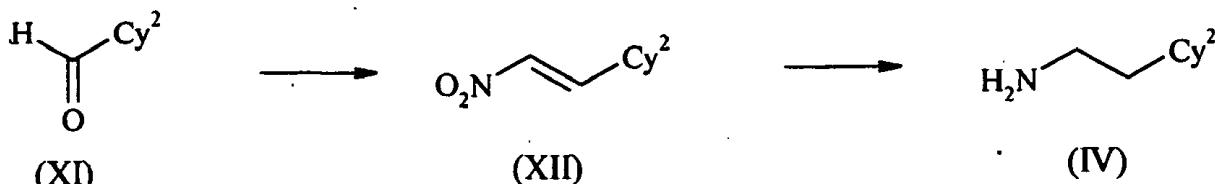
Los intermedios de Fórmula (V), en la que L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en el presente documento, y R¹ es alquilitio-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), pueden prepararse por reacción de una dicloropirimidina de Fórmula (X), en la que R es alquilo, con una amina de Fórmula (IV), en la que L¹ y Cy² son como se han definido anteriormente en el presente documento, en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato sódico, en un disolvente inerte, tal como etanol y a una temperatura hasta refugio.



Un subgénero de los intermedios de Fórmula (IV), en la que Cy² es como se ha definido anteriormente en el

presente documento y L¹ es etileno, es decir, el intermedio de Fórmula (IV') puede prepararse por (i) reacción de aril o heteroaril aldehídos de Fórmula (XI), en la que Cy² es como se ha definido anteriormente en el presente documento, con acetato amónico en ácido acético glacial a una temperatura de aproximadamente 110 °C y (ii) reducción de los derivados de 2-nitro-vinilo resultantes de Fórmula (XII) con hidruro de litio y aluminio, en un disolvente inerte, tal como éter y a una temperatura de aproximadamente 40 °C.

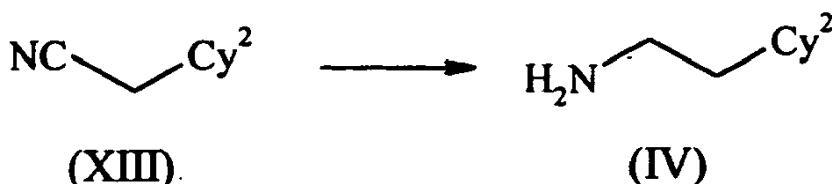
5



10

Los intermedios de Fórmula (IV), en la que Cy² es como se ha definido anteriormente en el presente documento y L¹ es etileno, también pueden prepararse por reducción de acetonitrilos de Fórmula (XIII), usando níquel Raney y amoniaco. La reducción se realiza convenientemente en agua, a una temperatura de aproximadamente 50 °C en un agitador Parr a 50 PSI.

10



15

De acuerdo con otro aspecto de la invención, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse por reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención disolviendo la base libre en agua o en una disolución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado, y aislando la sal mediante la evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener mediante la concentración de la disolución.

15

20

Por Ejemplo, una sal de colina de un compuesto de Fórmula (I), en particular de las especies descritas en el presente documento, puede prepararse mediante el siguiente método:

20

A una solución de un compuesto de Fórmula (I) (0,283 mmol) en MeOH (10 ml) se le añade una solución acuosa a 50% (p/p) de colina (67 µl) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante unos pocos minutos. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetonitrilo (2 ml). Si es necesario, la solución se filtra para retirar cualquier sólido insoluble. El filtrado se concentra al vacío hasta que comienzan a aparecer cristales. Se añade EtOAc (~ 2 ml) y la mezcla se calienta a 50 - 60 °C y después se enfriá a temperatura ambiente. Los cristales se filtran, se lavan con EtOAc y se secan al vacío a temperatura ambiente para proporcionar la sal de colina deseada del compuesto.

25

Por Ejemplo, una sal de ácido fosfórico de un compuesto de Fórmula (I), en particular de las especies descritas en el presente documento, pueden prepararse mediante el siguiente método:

30

Se añade ácido fosfórico (3,21 ml, solución acuosa 1,49 N) a una solución de un compuesto de Fórmula (I) (4,56 mmol) en THF (45 ml). La mezcla puede volverse turbia y se agita durante 10 minutos. Si es necesario, se añade gota a gota agua en intervalos hasta que la mezcla se vuelve una solución transparente. La mezcla se continua durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío, y el residuo se recristaliza en acetona para proporcionar la sal de ácido fosfórico deseada del compuesto.

35

Por Ejemplo, una sal sulfúrica de un compuesto de Fórmula (I), en particular de las especies descritas en el presente documento, pueden prepararse mediante el siguiente método:

40

Un compuesto de Fórmula (I) (0,122 mmol) se disuelve en acetona (2 ml) con calor. Se añade H₂SO₄ 1 N convencional (1252 µl) a la solución. La mezcla se calienta con agitación y se añade gota a gota agua para dar justamente una solución transparente aunque caliente. La solución se deja enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evapora en una corriente de gas nitrógeno. El residuo se seca al vacío durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar la sal de ácido sulfúrico deseada del compuesto.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos originales de la invención se pueden regenerar a partir de su sales de adición de ácidos mediante el tratamiento con un álcali, p.ej. una

disolución acuosa de bicarbonato sódico o una disolución acuosa de amoniaco.

Los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de bases mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, pueden regenerarse compuestos parentales de la invención a partir de sus sales por adición de bases por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico.

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse o formarse de manera conveniente durante el proceso de la invención en forma de solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por recristalización en una mezcla disolvente acuosa/orgánica, usando disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, pueden prepararse sales de adición de bases de los compuestos de esta invención por reacción del ácido libre con la base apropiada mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, se pueden preparar sales de adición de bases de los compuestos de esta invención disolviendo el ácido libre en agua o en una disolución acuosa de alcohol o en otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada, y aislando la sal mediante la evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o se puede obtener mediante la concentración de la disolución.

15 Los materiales de partida y los productos intermedios pueden prepararse por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en los Ejemplos de Referencia o sus equivalentes químicos evidentes.

20 La presente invención se ejemplifica con detalle, pero sin limitarse a ellos, mediante los siguientes Ejemplos y productos intermedios ilustrativos.

Los experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención (T_R) e iones másicos asociados se realizan usando uno de los siguientes métodos.

25 *Método A:* Los experimentos se realizaron en un espectrómetro Micromass Platform LC con electronebulización iónica positiva y negativa, y detección ELS/diodos en línea usando una columna Phenomenex Luna C18 (2) 30 x 4,6 mm y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema disolvente es 95% de disolvente A y 5% de disolvente B durante los primeros 0,5 minutos, seguido de un gradiente de hasta 5% de disolvente A y 95% de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema disolvente final se mantiene constante durante 0,5 minutos más.

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H a 400 MHz se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de 5 mm de resonancia triple. En la RMN, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

El método A se aplica a los Ejemplos 8(a)-(g), 9(a)-(b), 10(a)-(m), 11(a), 12, 13(a), 14(a)-(c), 26(d)-(f), 35(1)-(m), 61 y 62 para proporcionar datos analíticos correspondientes.

35 *Método B:* Los espectros de masas (EM) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electronebulización positiva, masa de barrido m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realiza en una bomba binaria y desgasificador de la serie Hewlett Packard 1100; fase estacionaria: columna Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 x 4,0 mm, fase móvil: A = ácido fórmico (AF) al 0,1% en agua, B = AF al 0,1% en acetonitrilo. Volumen de inyección de 5 μ l por CTC Analytical PAL System. El caudal es de 1 ml/minuto. El gradiente es de 10% de B a 90% de B en 3 minutos y 90% de B a 100% de B en 2 minutos. Los detectores auxiliares son: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46 °C, presión de nitrógeno = 4 bar.

40 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H a 300 MHz se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda de 5 mm ASW. En la RMN, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm con respecto a tetrametilsilano. Los valores del desplazamiento químico se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

El método B se aplica a los demás Ejemplos para proporcionar los datos analíticos correspondientes.

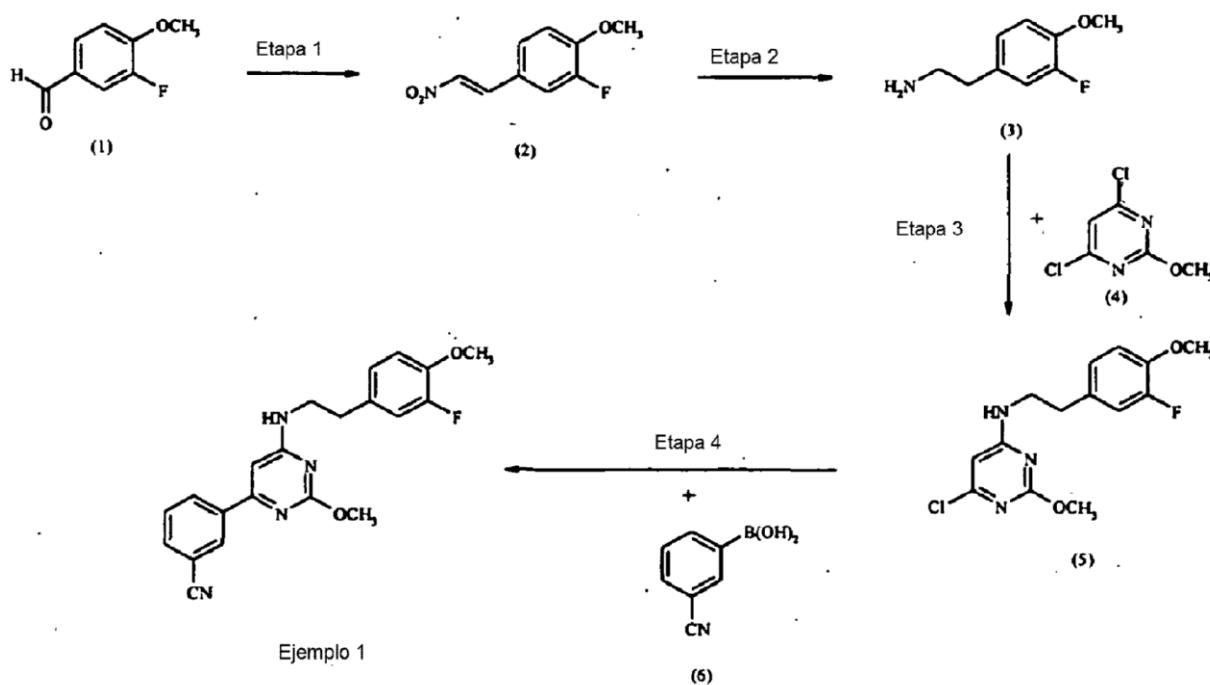
50 Tal como se usan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, las terminologías que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, " μ g" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, " μ M" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "l" se refiere a litros, "ml" o "ml" se refiere a mililitros, " μ l" se refiere a microlitros, "C" se refiere a grados centígrados, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "bp" o "b.p." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "ta" se refiere a temperatura ambiente, "TLC" se refiere

a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete. "t" = triplete; "c" = cuadruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobles; "a" = ancho, "CL" = cromatografía líquida, "EM" = espectrografía de masas, "IEN/EM" = ionización por electronebulización/espectrografía de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = Dimetilsulfóxido, "DMF" = Dimetilformamida, "CDI" = 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "TBTU" = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, "PS-TBD" = 1,5,7-triazabaciclo[4.4.0]dec-5-eno poliestireno, "PS-BEMP" = 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina poliestireno; "carbonato MP" = carbonato de trietilammonio metilpoliestireno poroso, "SPA" = Ensayo de Proximidad de Centelleo, "ATTC" = Colección Americana de Cultivos Tipo, "FBS" = Suero Bovino Fetal, "MEM" = Medio Esencial Mínimo, "CPM" = Recuentos Por Minuto, "EtOAc" = acetato de etilo, "THF" = tetrahidrofurano, "MeOH" = metanol, "EtOH" = etanol, "PBS" = Suero Salino Tamponado con Fosfato, "TMD" = domio transmembrana, "IBMX" = 3-isobutyl-1-metilxantina, "cAMP" = monofosfato de adenosina cíclico, "pdff" = complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM. "bis(pinacolato)-diboro" = 4,4,5,5,4',4',5',5'-Octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo].

5

10

15

Ejemplos**Ejemplo 1****3-[6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzonitrilo**

20

25

30

35

Etapa 1. Una solución de 3-fluoro-4-metoxibenzaldehído [5,05 g, Intermedio (1)], nitrometano (5,3 ml) y acetato amónico (6,3 g) en ácido acético glacial (60 ml) se calienta a 110 °C durante 16 horas, se deja enfriar y se vierte en agua (300 ml). La solución acuosa se extrae dos veces con EtOAc (200 ml). Los extractos combinados se lavan con una solución de bicarbonato sódico (10%) y con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan, produciendo 2-fluoro-1-metoxi-4-(2-nitro-vinil)benceno [4,2 g, Intermedio (2)]. EM: 198 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,9 (1H, d, J = 10 Hz); 7,5 (1H, d, 10 Hz); 7,3 (2H, m), 6,95-7,15 (1H, m), 4 (3H, s).

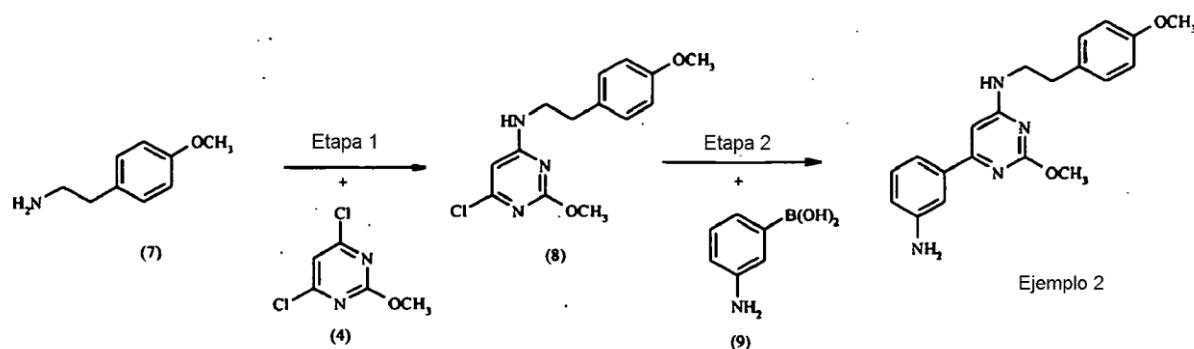
Etapa 2. Una solución de 2-fluoro-1-metoxi-4-(2-nitro-vinil)benceno (1,5 g, Intermedio (2)) en THF (50 ml) se trata gota a gota con una solución de hidruro de litio y aluminio en éter (23 ml, 1 M). La mezcla se calienta a 40 °C durante 3 horas, se enfria a temperatura ambiente, se diluye con éter y se inactiva con Na₂SO₄·10 H₂O (104 g). Despues de dejar en reposo a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina [0,81 g, Intermedio (3)] en forma de un aceite. EM: 170 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃): 6,9-7 (3H, m), 3,85 (3H, s), 2,95 (2H, t), 2,7 (2H, t).

Etapa 3. Una solución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [0,7 g, Intermedio (4)], 2-(3-fluoro-4-metoxifénil)-etilamina [0,66 g, Intermedio (3)] y bicarbonato sódico (0,88 g) en EtOH (25 ml) se calienta a 80 °C durante tres horas y se vierte en agua (400 ml). El sólido resultante se filtra y se seca al aire, produciendo (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3-fluoro-4-metoxifénil)-etil]amina [1,1 g, Intermedio (5)]. EM: 312 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,9-7 (3H, m); 6,05 (1H, s), 3,95 (3H, s); 3,85 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 2,95 (2H, t).

Etapa 4. Se calientan (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-etil]amina [1,6 g, Intermedio (5)], ácido 3-ciano-fenilborónico [1,5 g, Intermedio (6)], Cs_2CO_3 (8,3 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (45 mg) en una solución de agua (8 ml) y dimetil éter de etilenglicol (32 ml) a 90 °C durante 16 horas. La solución se vierte en agua y se extrae dos veces con EtOAc (200 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 3-[6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzonitrilo [1,1 g, Ejemplo 1]. EM: 379 (M+H); RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,3 (1H, s); 8,2 (1H, d ($J = 5,1$ Hz)); 7,9 (1H, d ($J = 5,1$ Hz)); 7,6 (1H, t), 7-7,2 (4H, m), 6,4 (1H, s), 5 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,8 (3H, s), 3,7 (2H, t), 3 (2H, t).

Ejemplo 2

[6-(3-Amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina

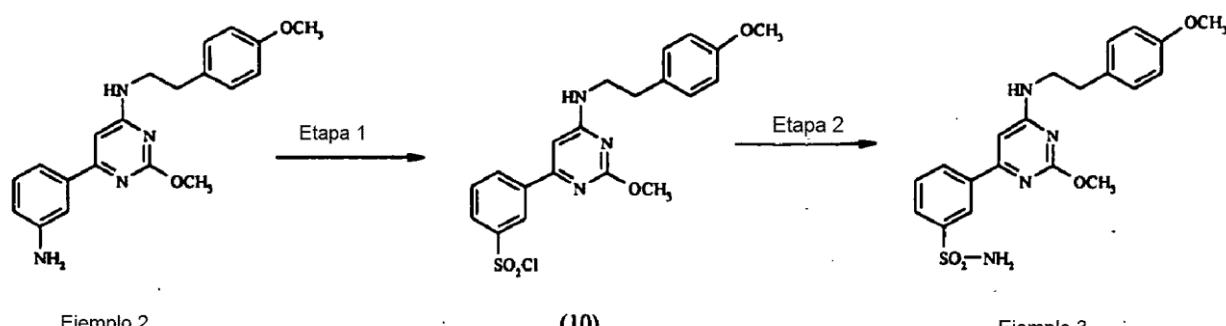


Etapa 1. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero usando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [3,1 g, Intermedio (4)], 2-(4-metoxifenil)-etilamina [0,66 g, Intermedio (7)] y bicarbonato sódico (0,88 g) se prepara (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina [5 g, Intermedio (8)]. EM: 294 (M+H); RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,1 (2H, d, $J = 7$); 6,8 (2H, d, $J = 7$); 6 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,8 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t).

Etapa 2. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 4, pero usando (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxifenil)-etil]amina [0,26 g, Intermedio (8)], ácido 3-amino-fenilborónico [0,27 g, Intermedio (9)], Cs_2CO_3 (1,43 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (6 mg) y realizando la reacción a 90 °C durante 16 horas, se prepara [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina [0,22 g, Ejemplo 2]. EM: 351 (M+H), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,2 (1H, s); 7-7,1 (4H, m), 6,8 (2H, d, $J = 7,0$); 6 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,75 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t).

Ejemplo 3

3-[2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida

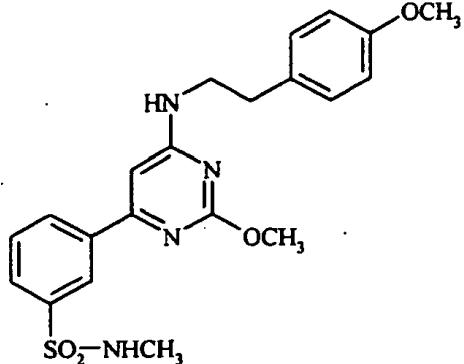


Etapa 1. Se añade [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina [1,46 g, Ejemplo 2] en dimetilformamida (4 ml) a ácido clorhídrico concentrado y hielo picado (8 ml). La mezcla se enfriá a 0 °C y se trata gota a gota con nitrito sódico (0,32 g) en agua (3 ml). Despues de agitar a 0 °C durante 15 minutos, esta mezcla se trata con una solución de cloruro de cobre (0,36 g) en una solución saturada de dióxido de azufre en ácido acético (15 ml) enfriada previamente a 0 °C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante 30 minutos y se vierte en agua. El precipitado resultante se filtra y se seca al aire, produciendo cloruro de 3-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-bencenosulfonilo [0,4 g, Intermedio (10)]. RMN ^1H [($\text{CD}_3)_2\text{SO}]: \delta$ 8 (1H, s); 7,7-7,8 (1H, m), 7,5 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,1 (2H, d, $J = 7,0$); 6,8 (2H, d, $J = 7,0$); 6,6 (1H, s), 4 (3H, s); 3,85 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 2,8 (2H, t).

Etapa 2. Una mezcla de cloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonilo [0,2 g, Intermedio (10)] y trietilamina (0,3 ml) en dimetilformamida (5 ml) se enfriá a 0 °C y se trata con una solución de amoniaco en 1,4-dioxano (5 ml, 0,5 M). Se deja que la solución alcance la temperatura ambiente durante una noche y se vierte en agua (100 ml). La mezcla se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida [140 mg, Ejemplo 3]. EM: 415 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, m), 7,9 (1H, d, J = 3 Hz); 7,7 (1H, m), 7,4 (2H, m), 7,1 (2H, d, J = 7 Hz); 6,8 (2H, d, J = 7 Hz); 6,6 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t). Cl₅₀ = 2,9 nM

5

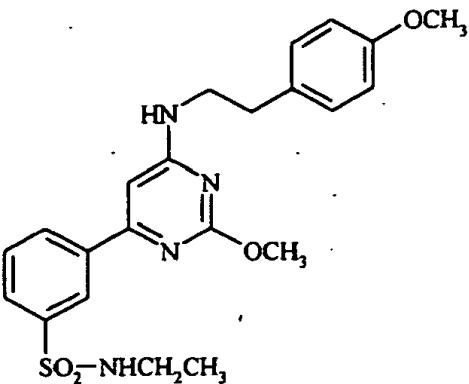
10

Ejemplo 4**(a) 3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida**

15

20

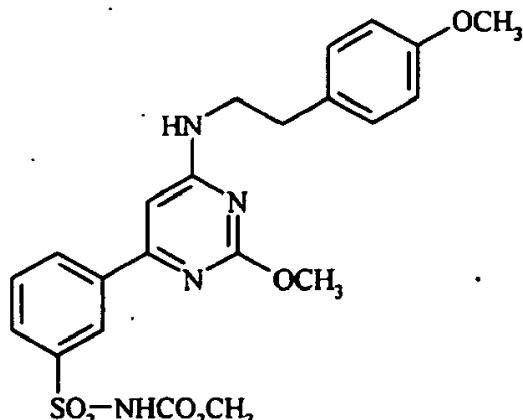
Una mezcla de cloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonilo [0,05 g, Intermedio (10)] y trietilamina (0,064 ml) en dimetilformamida (5 ml) se enfriá a 0 °C y se trata con una solución de metilamina en THF (5 ml, 2 M). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante una noche y se vierte en agua (100 ml). La mezcla se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida [21,5 mg, Ejemplo 4(a)]. EM: 429 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 3 Hz); 7,75-7,8 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,2 (2H, d, J = 7 Hz); 6,95 (2H, d, J = 7 Hz); 6,6 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t), 2,45 (3H, d, J = 2 Hz).

(b) N-Etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida

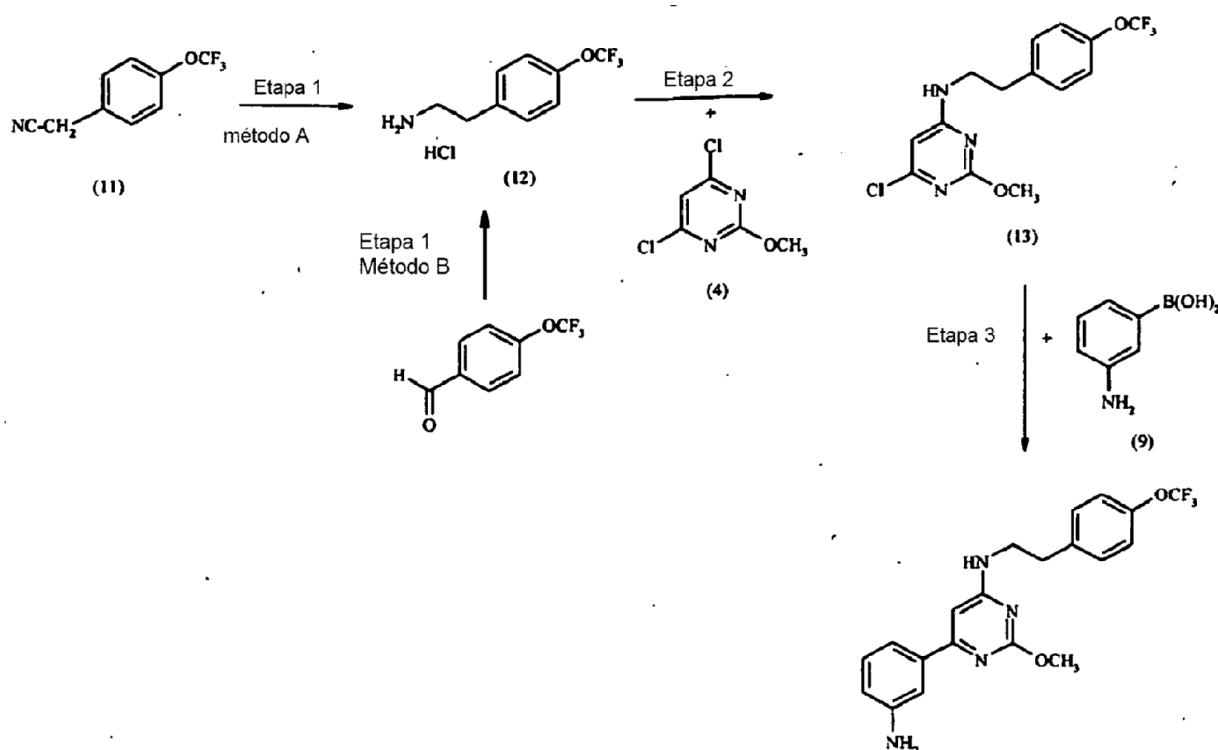
25

30

Una mezcla de cloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonilo [0,065 g, Intermedio (10)] y trietilamina (0,25 ml) en dimetilformamida (3 ml) se enfriá a 0 °C y se trata con una solución de etilamina en MeOH (3 ml, 2 M). Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante una noche y se vierte en agua (100 ml). La mezcla se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar N-etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida [20 mg, Ejemplo 4(a)]. EM: 443 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,4 (1H, s); 8,2 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 3 Hz); 7,75-7,8 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,2 (2H, d, J = 7 Hz); 6,95 (2H, d, J = 7 Hz); 6,6 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (4H, m), 1 (3H, t). Cl₅₀ = 6,6 nM

(c) N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida

Una solución de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida [100 mg, Ejemplo 3] en THF (10 ml) se trata con hidruro sódico (20 mg). La mezcla se agita a 0 °C durante 60 minutos, se trata con cloroformato de metilo (1 ml) y la agitación se continúa a 0 °C durante 60 minutos más. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos (1:1, v/v) para dar N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida [41 mg, Ejemplo 4(c)] en forma de un sólido. EM: 473 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 12,2 (1H, s); 8,4 (1H, s), 8,15 (1H, m), 8 (1H, d, J = 3 Hz); 7,65-7,8 (1H, m), 7,2 (2H, d, J = 7 Hz); 6,9 (2H, d, J = 7 Hz); 6,7 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 3,6 (3H, s), 2,8 (2H, t).

Ejemplo 5[6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina

Ejemplo 5

15 **Etapa 1.**

Método A. Una solución de (4-trifluorometoxi-fenil)-acetonitrilo [5,05 g, Intermedio (11)] en MeOH (75 ml) se satura con gas amoníaco y se trata con níquel Raney en agua (2 ml, 50%). La suspensión se pone en un agitador Parr a

344,737 kPa y a 50 °C durante 3 horas y se filtra a través de celite. El filtrado se evapora y el aceite residual se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en MeOH y la solución se trata con ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La solución se evapora al vacío hasta que se obtiene un sólido que se tritura con éter y se seca al aire para dar hidrocloruro de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina [5,15 g, Intermedio (12)]. EM: 206 (M+H), RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,2 (2H, m); 7,4 (2H, d, J = 5 Hz); 7,3 (2H, d, J = 5 Hz); 3-3,1 (2H, m), 2,9-3 (2H, m).

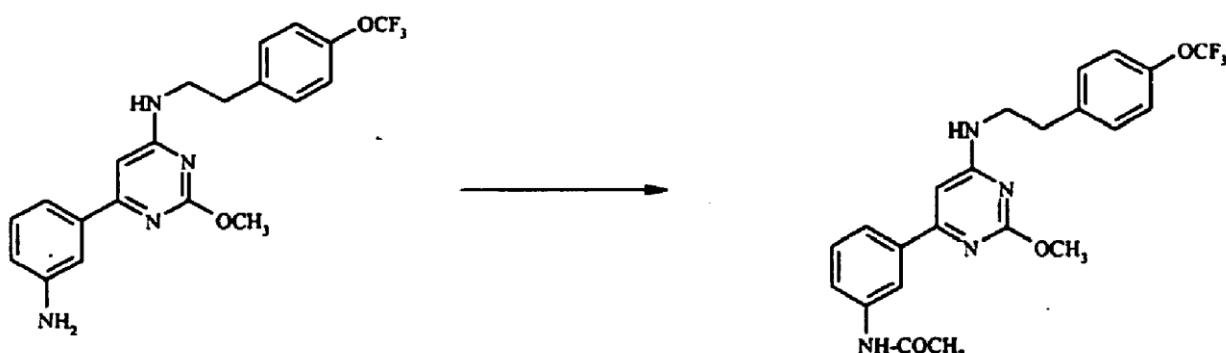
Método B. Una solución de 4-trifluorometoxibenzoaldehído (1 g, 5,26 mmol) y nitrometano (0,96 g, 15,8 mmol) en ácido acético (10,6 ml) se trata con acetato amónico (1,01 g, 13,2 mmol) y se calienta en un microondas a 150 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con DCM (50 ml). Los extractos combinados se lavan secuencialmente con hidróxido sódico 2 N, agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-trifluorometoxi-(2-nitro-vinil)-benceno (1,23 g) en forma de un sólido. Una porción de 4-trifluorometoxi-(2-nitro-vinil)-benceno (0,504 g, 2,16 mmol) se hidrogena con hidrógeno en un globo, Pd a 10%/C (115 mg, 5 mol%) en MeOH (22 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (0,27 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta que se obtiene un sólido que se lava con éter dietílico para obtener hidrocloruro de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina [0,3 g, 57%, Intermedio (12)] en forma de un sólido. CL/EM: EM: 206 (M+H).

Etapa 2. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero usando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [0,39 g, Intermedio (4)], hidrocloruro de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina [0,38 g, Intermedio (12)] y bicarbonato sódico (0,74 g) se prepara 6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina [0,61 g, Intermedio (13)]. EM: 360 (M+H), RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,4 (2H, d, J = 7 Hz); 7,3 (2H, d, J = 7 Hz); 6,2 (1H, s), 3,8 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t).

Etapa 3. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 4, pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxifenil)-etil]amina [3,26 g, Intermedio (13)], ácido 3-amino-fenilborónico [2,9 g, Intermedio (9)], Cs₂CO₃ (12,43 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (21 mg) en una solución de agua (20 ml) y dimetil éter de etilenglicol (80 ml) se prepara [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina [3,5 g, Ejemplo 5]. EM: 405 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 9,6 (2H, m); 8,2 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,2 (2H, d, J = 3 Hz) 6,8 (1H, s); 4 (3H, s); 3,7-3,7 (2H, m), 2,9 (2H, t). Cl₅₀ = 9,6 nM

Ejemplo 6

(a) N-(3-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida



Ejemplo 5

Ejemplo 6(a)

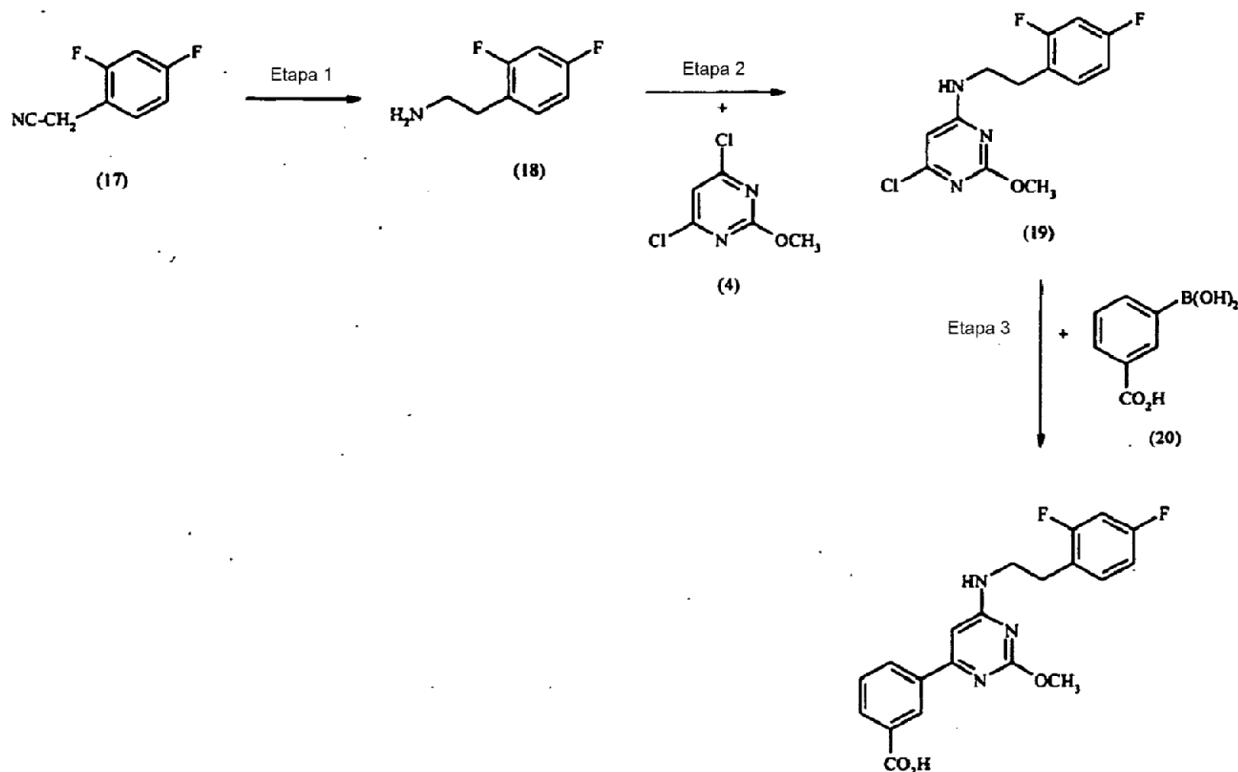
Una solución de 6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina [850 mg, Ejemplo 5] y trietilamina (0,32 ml) en DCM (10 ml) a 0 °C se trata con cloruro de acetilo (0,17 ml). Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos (1:1, v/v) para dar N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida [550 mg, Ejemplo 6(a)] en forma de un sólido. EM: 447 (M+H), RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 10,4 (1H, s); 9,6 (1H, m), 8,2 (1H, s), 7,8 (1H, m), 7,7-7,8 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 7,2 (2H, d, J = 3 Hz) 6,6 (1H, s); 4,05 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 3 (2H, t), 2,05 (3H, s). Cl₅₀ = 4,8 nM

(b) N-(3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida

A una solución de acetato de [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [156 mg, 0,38 mmol, Ejemplo 2] en piridina (1,3 ml) se le añade cloruro de acetilo (32 μ l, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se inactiva con la adición de agua (20 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (20 ml). Los extractos combinados se lavan cuatro veces con una solución acuosa de sulfato de cobre (10 ml), con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (4,5 g) eluyendo con MeOH a 3% en DCM para producir N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida [51 mg, 34%, Ejemplo 6(b)]. CL/EM: T_R = 2,3 minutos, EM: 393 (M+H).

(c) Éster etílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico

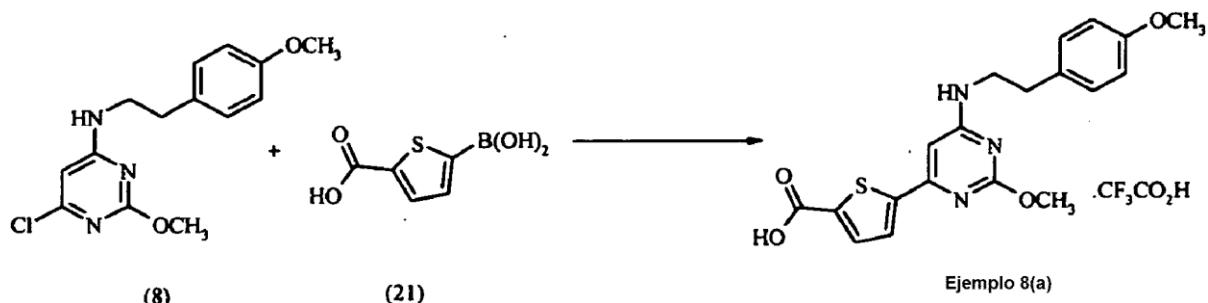
Procediendo de manera similar al Ejemplo 6(b) pero usando [6-(3-amino-fenil)-2-metoxipirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [169 mg, Ejemplo 2] y cloroformiato de etilo (47 μ l) y sometiendo el producto de la reacción a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10 g) eluyendo con EtOAc del 20 a 40% en heptano) se prepara éster etílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico [40,1 mg, 23%, Ejemplo 6(c)]. CL/EM: T_R = 2,84 minutos, EM: 423 (M+H).

Ejemplo 7Ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico**Ejemplo 7**

- 5 Etapa 1. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5, etapa 1, pero usando (2,4-difluorofenil)-acetonitrilo [5,05 g, Intermedio (17)] se prepara hidrocloruro de 2-(2,4-difluorofenil)-etilamina [4,8 g, Intermedio (18)]. EM: 158 (M+H), RMN ^1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,8 (1H, m); 7,3 (1H, s), 7,3 (1H, t), 6,9 (1H, t), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t).
- 10 Etapa 2. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero usando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [1,03 g, Intermedio (4)], hidrocloruro de 2-(2,4-difluorofenil)-etilamina [1,4 g, Intermedio (18)] y bicarbonato sódico (2,44 g) se prepara (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-amina [1,4 g, Intermedio (19)]. EM: 300 (M+H), RMN ^1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,8 (1H, m); 7,3-7,4 (1H, m), 7,3 (1H, t), 6,9 (1H, t), 6,2 (1H, s), 3,8 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 2,8 (2H, t).
- 15 Etapa 3. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxifenil)-etil]amina [220 mg, Intermedio (19)], ácido 3-carboxifenilborónico [240 mg, Intermedio (20)], Cs₂CO₃ (1,2 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,4 mg) se prepara ácido 3-(6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzoico [93 mg, Ejemplo 7]. EM: 386 (M+H), RMN ^1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,45 (2H, m); 8-8,1 (3H, m), 7,6 (1H, d, J = 3 Hz); 6,2 (1H, s), 4 (3H, s); 3,5-3,6 (2H, m), 2,9 (2H, t). Cl₅₀ = 0,8 nM

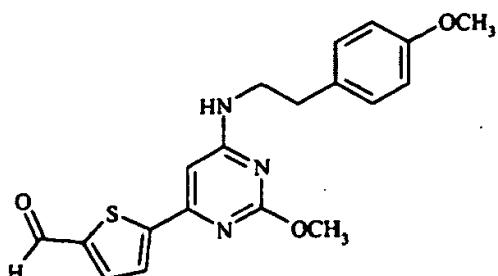
Ejemplo 8

(a) Trifluoroacetato del ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [250 mg, 0,85 mmol, Intermedio (8) preparada como se describe en el Ejemplo 2, etapa 1], ácido 5-(dihidroxilboril)-2-tiofencarboxílico [200 mg, 1,16 mmol, Intermedio (21)], Cs_2CO_3 (760 mg, 1,87 mmol), complejo dícloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (54 mg, 0,066 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y agua (4 ml) se desgasifica con vacío/nitrógeno varias veces y se agita a 90 °C durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc y agua, se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtra y se concentra para proporcionar un sólido, que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y heptano. El material se recristaliza con MeOH y se purifica por HPLC (gradiiente de agua/acetonitrilo), produciendo trifluoroacetato del ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico [34 mg. rendimiento del 10.4%. Ejemplo 8(a)]. CL/EM: $T_R = 7.44$ minutos; EM: 386 ($M + H$). $\text{Cl}_{50} = 0.33 \text{ }\mu\text{M}$

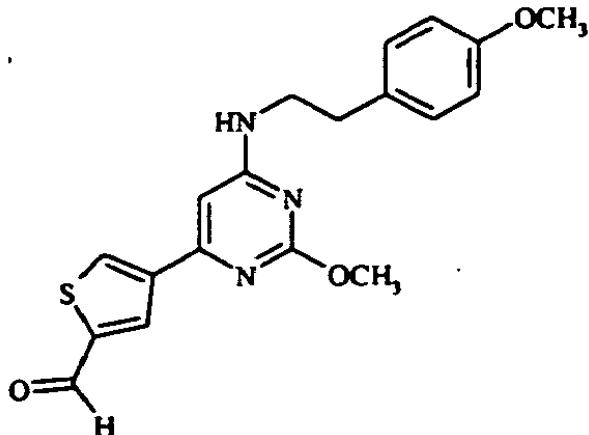
(b) 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido



15

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 8(a) pero sustituyendo el ácido 5-(dihidroxilboril)-2-tiofenocarboxílico por ácido 5-formil-2-tiofenoborónico se prepara 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilaminol]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [Ejemplo 8(b)]. $\text{Cl}_{50} = 0,6 \text{ nM}$

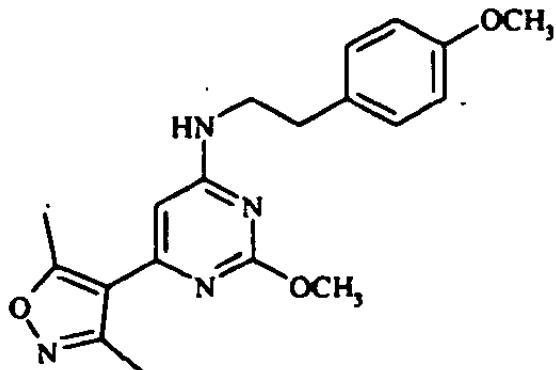
(c) 4-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido



20

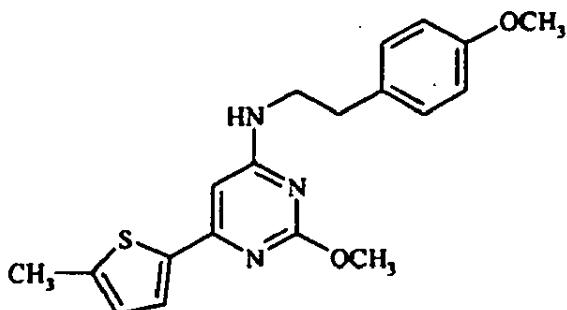
Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 8(a) pero sustituyendo el ácido 5-(dihidroxilboril)-2-tiofenocarboxílico por ácido 5-formil-3-tiofenoborónico se prepara 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [Ejemplo 8(c)].

(d) [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



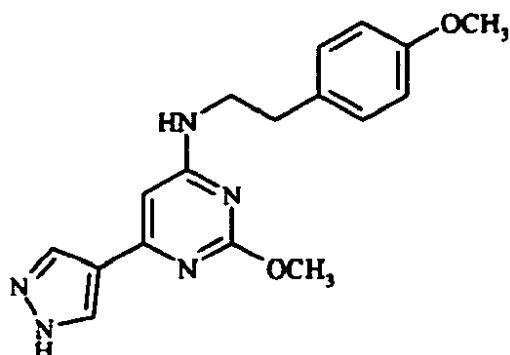
Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 8(a) pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (250 mg), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico(120 mg), Cs_2CO_3 (985 mg) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (70 mg), se prepara [6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [Ejemplo 8(d)]. CL/EM: $T_R = 6,49$ minutos, EM: 355 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 1,9$ nM

(e) [2-Metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



10 Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 8(a) pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (293,76 mg), ácido 5-metiltiophen-2-borónico (290 mg), Cs_2CO_3 (1,181 g) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (75 mg), calentando la mezcla de reacción a la temperatura de refluxo durante una noche y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara [2-metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [252 mg, 70%, Ejemplo 8(e)]. CL/EM: $T_R = 7,87$ minutos, EM: 356 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 8,2$ nM

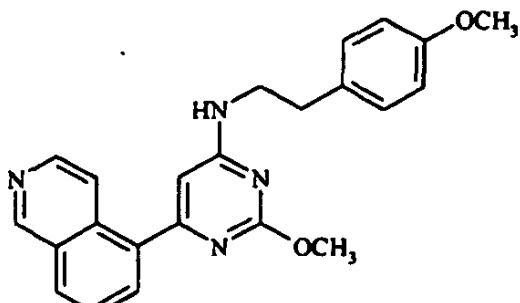
(f) [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina



20 Procediendo de una manera similar a la anterior en el Ejemplo 8(a) pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (250 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (329 mg), Cs_2CO_3 (985 mg), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (70 mg), calentando la mezcla de reacción a 90 °C durante 5 horas y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1H-

pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina [50 mg, 18%, Ejemplo 8(f)]. CL/EM: $T_R = 5,04$ minutos, EM: 326 (M+H). $Cl_{50} = 26$ nM

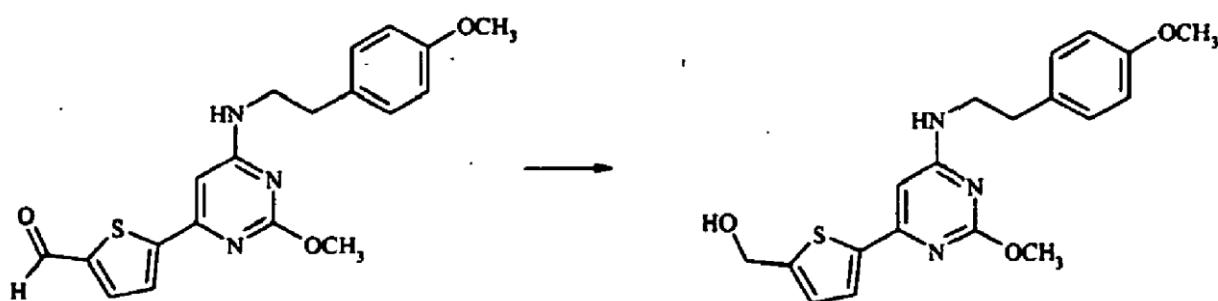
(g) (6-Isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 8(a) pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (250 mg), ácido 5-isoquinolinborónico (249 mg), Cs_2CO_3 (985 mg) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (70 mg), calentando la mezcla de reacción a $90^\circ C$ durante 5 horas y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara (6-isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [163 mg, 50%, Ejemplo 8(g)]. CL/EM: $T_R = 5,05$ minutos, EM: 387 (M+H). $Cl_{50} = 64$ nM

10 **Ejemplo 9**

(a) (5-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol

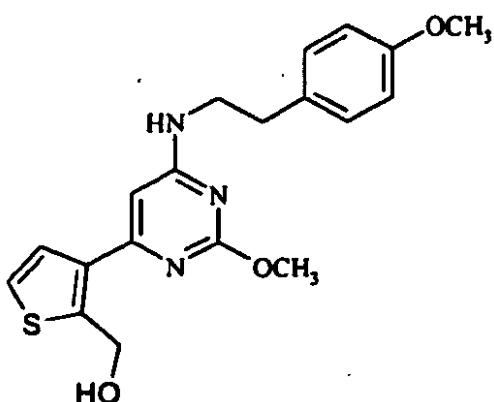


Ejemplo 8(b)

Ejemplo 9(a)

Una mezcla de 5-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-tiofen-2-carbaldehído [200 mg, 0,54 mmol, Ejemplo 8(b)] en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) a $0^\circ C$ se trata con borohidruro sódico (41 mg, 1,08 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra mediante un evaporador rotatorio para retirar el disolvente. El sólido residual se disuelve en agua y la solución se extrae con acetato de etilo. El extracto orgánico se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para producir un sólido que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano) para producir (5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol [75 mg, 37%, Ejemplo 9(a)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 6,09$ minutos; EM: 372 (M+H). $Cl_{50} = 0,55$ nM

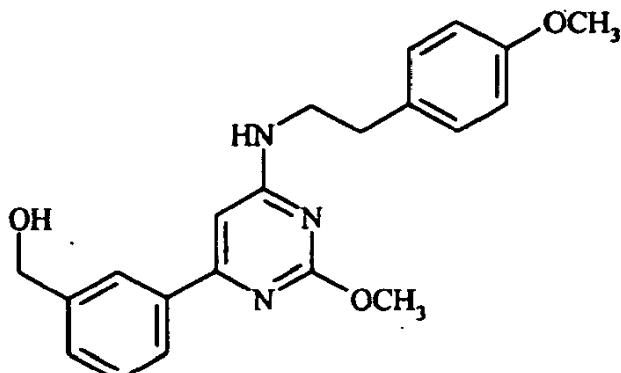
(b) (3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol



5

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 9(a) pero sustituyendo el ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído por 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [110 mg, 0,298 mmol, Ejemplo 35(1)] y sometiendo el producto de reacción bruto a cromatografía sobre una columna SCX eluyendo con amoniaco (2 M) en MeOH y acetato de etilo, se prepara (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol [45 mg, 41%, Ejemplo 9(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 5,87$ minutos, EM: 372 (M+H). RMN 1H [400 MHz, (CD₃)SO] δ 7,48 (1H, s), 7,4 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,35 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,4 (1H, s), 5,9 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,85 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,45 (2H, m), 2,8 (2H, t, $J = 6,8$ Hz). Cl₅₀ = 1,7 nM

(c) (3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol

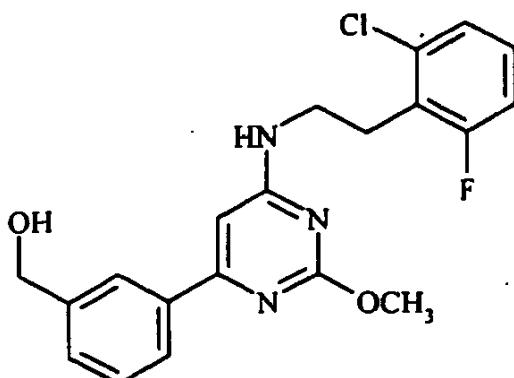


10

Una solución de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [33 mg, 0,08 mmol, Ejemplo 35(u)] en una mezcla de DCM (3 ml) y MeOH (1 ml) se trata con borohidruro sódico (100 mg). Después de 10 minutos a 20 °C, la mezcla se concentra y se extrae dos veces con EtOAc (10 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran a través de un lecho de gel de sílice para producir (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol [32 mg, 100%, Ejemplo 9(c)]. CL/EM: $T_R = 2,18$ minutos, EM: 366 (M+H).

15

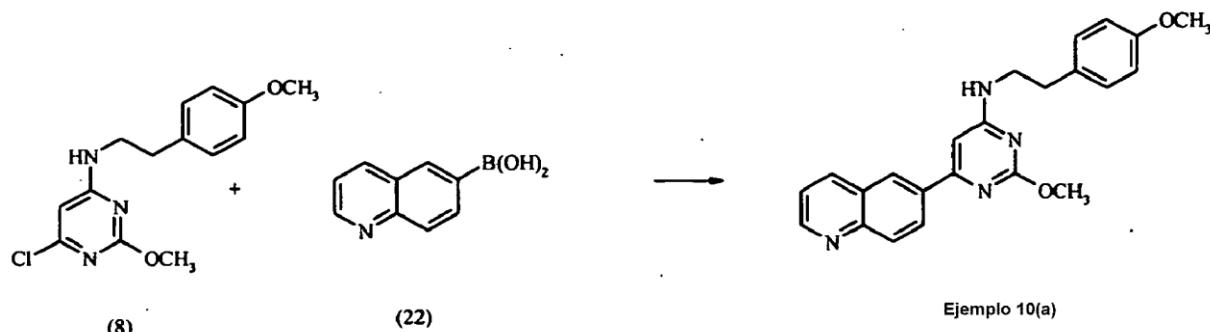
(d) (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol



20

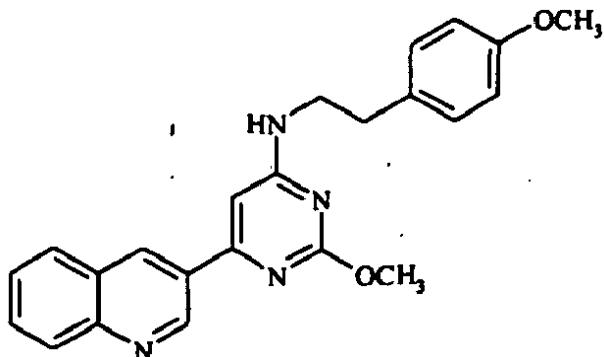
Una solución de 3-(6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzaldehído [150 mg, 0,39 mmol, Ejemplo 35(v)], en DCM (4 ml) y MeOH (1 ml) se trata con borohidruro sódico (74 mg, 1,95 mmol) a 0 °C. Después de 1 hora a 20 °C, la mezcla se concentra y se extrae dos veces con EtOAc (10 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran a través de un lecho de sílice para producir (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol [110 mg, 73%, Ejemplo 9(d)]. CL/EM: $T_R = 2,79$ minutos, EM: 388 (M+H). Cl₅₀ = 2,4 nM

25

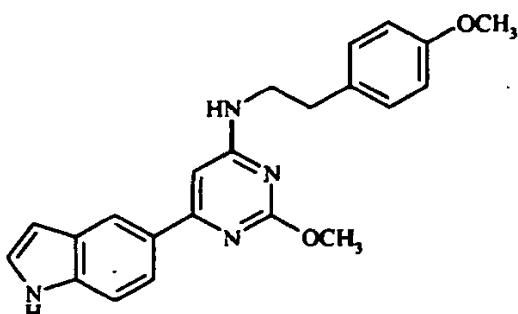
Ejemplo 10**(a) [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina**

5 Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg, 0,51 mmol, Intermedio (8), preparada como se describe en el Ejemplo 2, etapa 1), ácido quinolin-6-borónico [176 mg, 1,02 mmol, Intermedio (22)], Cs_2CO_3 (590 mg, 1,81 mmol) tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (59 mg, 0,051 mmol), dimetil éter de etilenglicol (4 ml) y agua (ml) se pone en un tubo para microondas, se cierra herméticamente, se evacúa, se enjuaga tres veces argón y se irradia en un horno microondas a 140 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El sólido residual se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y heptano. El material se recristaliza en MeOH para producir [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il)-amina [140 mg, 71%, Ejemplo 10(a)] CLEM: $T_R = 5,97$ minutos, EM: 387 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 0,6$ nM

10

(b) [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il)-amina

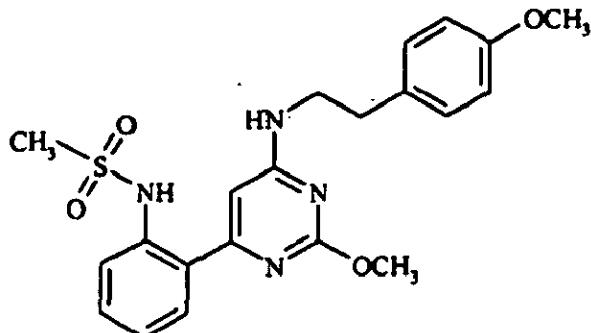
15 Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a) pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (200 mg), ácido 3-quinolinborónico (235 mg), Cs_2CO_3 (787 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (79 mg), y realizando la reacción en un horno microondas a 140 °C durante 6 minutos, se prepara [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il)-amina [156 mg, 59%, Ejemplo 10(b)]. CL/EM: $T_R = 7,44$ minutos, EM: 387 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 0,7$ nM

(c) [6-(1H-Indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg), ácido 5-indolilborónico (165 mg), Cs_2CO_3 (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)

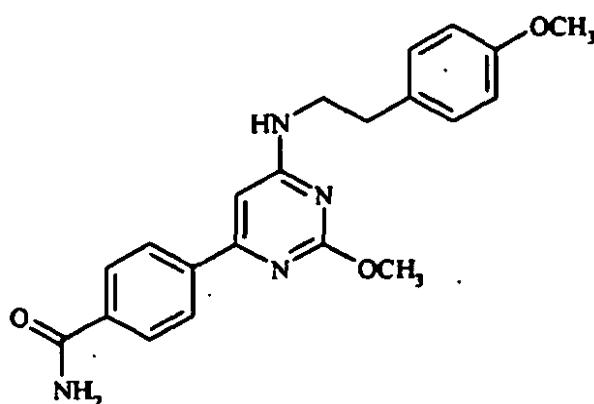
paladio(0) (58 mg), se prepara [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [Ejemplo 10(c)]. CL/EM: $T_R = 6,3$ minutos, EM: 375 (M+H). RMN 1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,22 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,45 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,39 (2H, m), 7,19 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,6 (1H, s), 6,55 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,8 (2H, t, $J = 6,8$ Hz). Cl₅₀ = 0,7 nM

5 (d) N-(2-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida



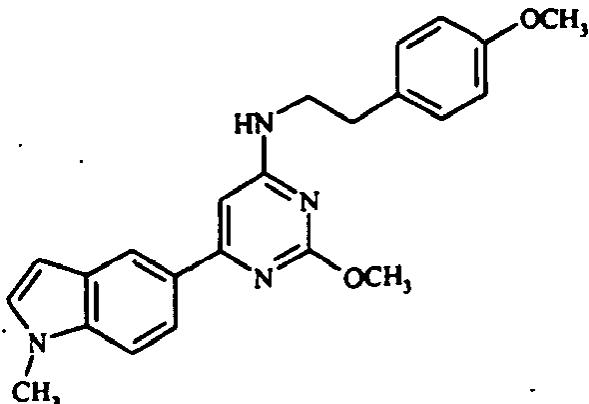
Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg), ácido 2-(metsulfonilamino)fenilborónico (219 mg), Cs₂CO₃ (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (59 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara N-(2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida [115 mg, 53%, Ejemplo 10(d)]. CL/EM: $T_R = 8,17$ minutos, EM: 429 (M+H). Cl₅₀ = 2 nM

10 (e) 4-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida



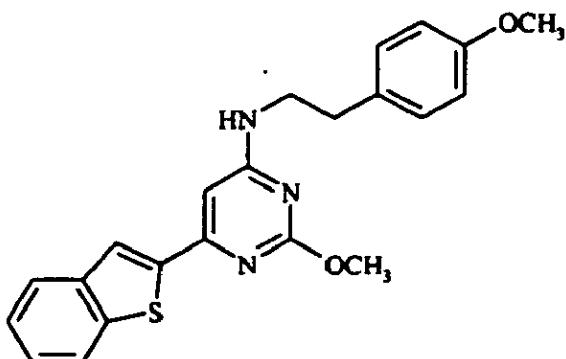
15 Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg); ácido (4-aminocarbonilfenil)borónico (168 mg), Cs₂CO₃ (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc del 20 al 100% y ciclohexano, se prepara 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [30 mg, 15,5%, Ejemplo 10(e)]. CL/EM: $T_R = 5,32$ minutos, EM: 379 (M+H). Cl₅₀ = 2,3 nM

(f) [2-Metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



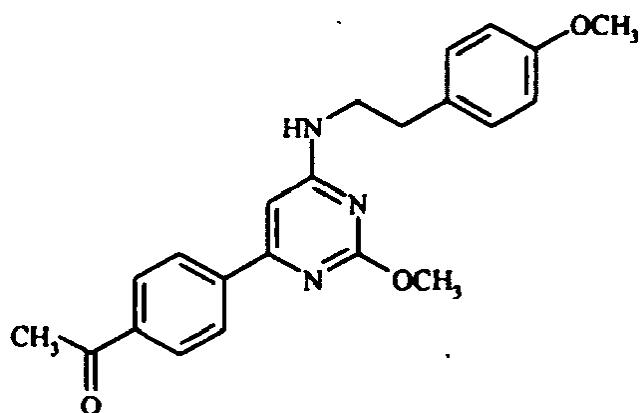
Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg), ácido N-metilindol-5-borónico (178,5 mg), Cs_2CO_3 (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc del 20 a 100% y ciclohexano, se prepara [2-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [70 mg, 35%, Ejemplo 10(f)]. CL/EM: $T_R = 6,75$ minutos, EM: 389 (M+H). RMN ^1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,25 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,5 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,62 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,9 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,45 (2H, m), 2,8 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).

(g) (6-Benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



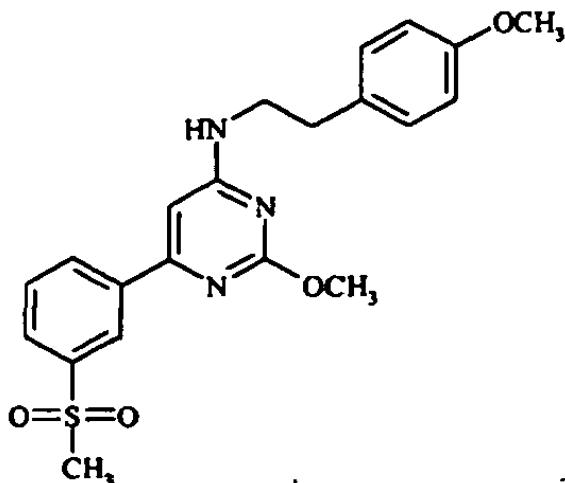
Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg), ácido benzo[b]tiofen-2-borónico (182 mg), Cs_2CO_3 (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc del 20 a 100% y ciclohexano, se prepara (6-benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [85 mg, rendimiento de 42%, Ejemplo 10(g)]. CL/EM: $T_R = 10,39$ minutos, EM: 392 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 5,1$ nM

(h) 1-(4-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil-etylamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-etanona



Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (200 mg), ácido 4-acetilfenilborónico (223 mg), Cs₂CO₃ (787 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (79 mg), realizando la reacción en un horno microondas a 140 °C durante 6 minutos y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara 1-(4-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-fenil)-etanona [160 mg, 62%, Ejemplo 10(h)]. CL/EM: T_R = 6,2 minutos, EM: 378 (M+H). RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,1 (4H, m), 7,78 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,7 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,8 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,6 (3H, s). Cl₅₀ = 6,3 nM

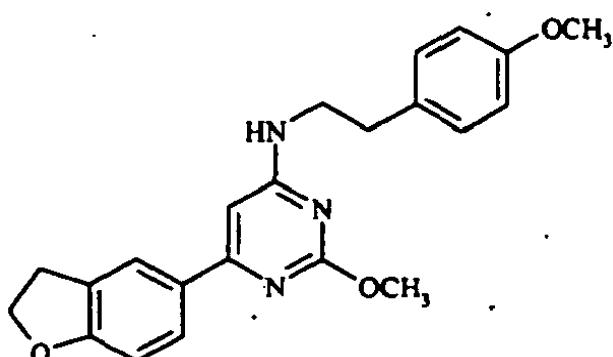
5 (i) [6-(3-Metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



10

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (150 mg), ácido 3-(metanosulfonil)fenilborónico (204 mg), Cs₂CO₃ (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (59 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla EtOAc y ciclohexano, se prepara [6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxipirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [142 mg, 67%, Ejemplo 10(i)]. CL/EM: T_R = 6,74 minutos, EM: 414 (M+H). RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,45 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,78 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,2 Hz), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,25 (3H, s), 2,8 (2H, t, J = 6,8 Hz). Cl₅₀ = 7,3 nM

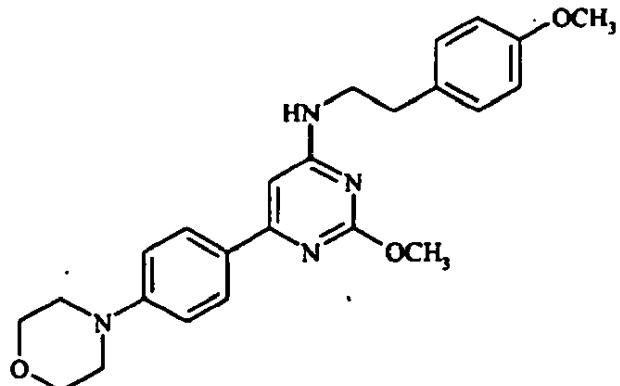
15 (j) [6-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



20

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (200 mg), ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico (223 mg), Cs₂CO₃ (787 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (79 mg), realizando la reacción en un horno microondas a 140 °C durante 35 minutos y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara [6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [165 mg, 64%, Ejemplo 10(j)]. CL/EM: T_R = 5,56 minutos, EM: 378 (M+H). RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8,9 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,2 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,85 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,2 Hz), 6,5 (1H, s), 4,6 (2H, t, J = 8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,55 (2H, m), 3,22 (2H, t, J = 8 Hz), 2,8 (2H, t, J = 6,8 Hz). Cl₅₀ = 13 nM

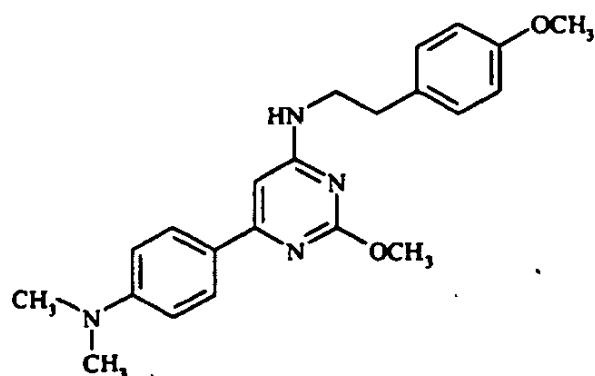
k) [2-Metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina



Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina (150 mg), ácido 4-(morfolino)-fenilborónico (211 mg), Cs_2CO_3 (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (59 mg), realizando la reacción en un horno microondas a 140 °C durante 10 minutos y a 165 °C durante 10 minutos y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara [2-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [130 mg, 61%, Ejemplo 10(k)]. CL/EM: $T_R = 6,28$ minutos, EM: 421 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 13$ nM

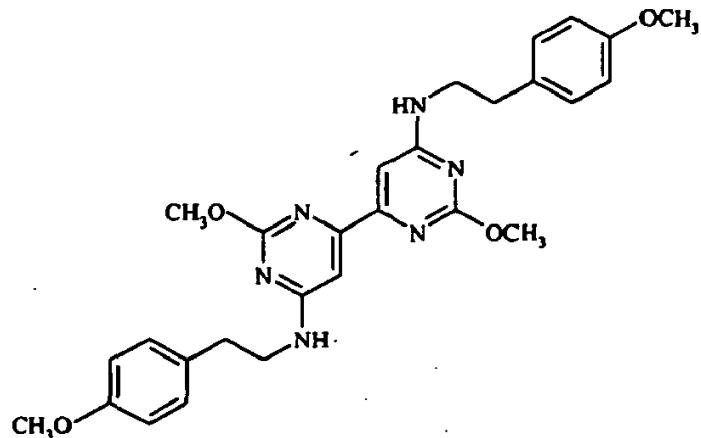
5

10 (l) [6-(4-Dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina



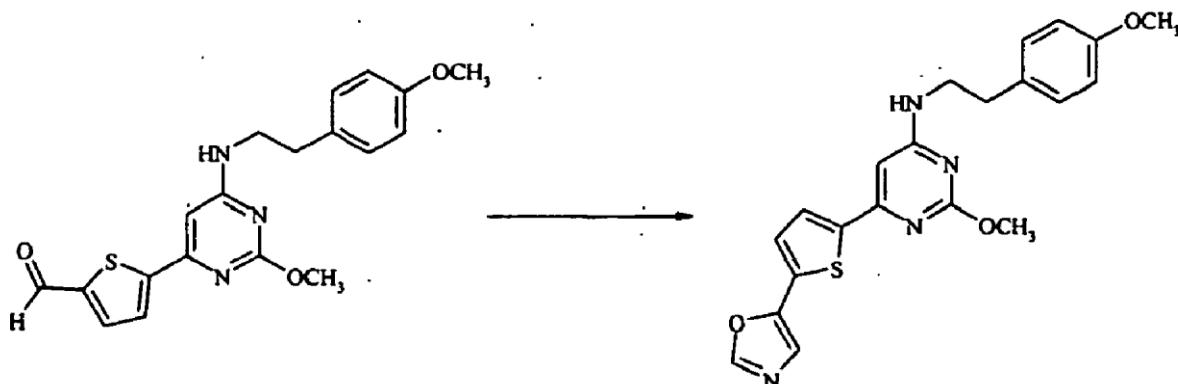
15

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina (200 mg), ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (224,4 mg), Cs_2CO_3 (787 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (79 mg) y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, seguido de trituración con metanol, se prepara [6-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [50 mg, 19%, Ejemplo 10(l)]. CL/EM: $T_R = 5,77$ minutos, EM: 379 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 42$ nM

(m) 2,2'-Dimetoxi-N⁶,N⁶'-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[4,4']bipirimidinilo-6,6'-diamina

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 10(a), pero usando (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina (150 mg), (4-aminocarbonilfenil)-borónico (168 mg), Cs₂CO₃ (590 mg) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (58 mg), y sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en condiciones de elución con EtOAc de 20 a 100% en ciclohexano, seguido de recristalización en metanol, se prepara 2,2'-dimetoxi-N⁶,N^{6'}-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[4,4'']bipirimidinilo-6,6'-diamina [20 mg, 15%, Ejemplo 10(m)] como un producto secundario. CL/EM: T_R = 8,13 minutos, EM: 517 (M+H).

5

Ejemplo 11**(a) [2-Metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina**

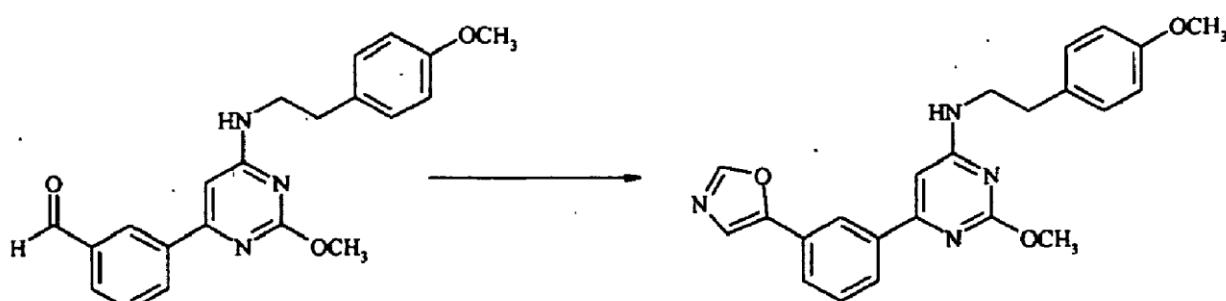
Ejemplo 8(b)

Ejemplo 11(a)

10

Una mezcla agitada de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído [300 mg, 0,81 mmol, Ejemplo 8(b)], isocianuro de tosilmetilo (174 mg, 0,89 mmol), K₂CO₃ (246 mg, 1,78 mmol) y MeOH (30 ml) se calienta a refluo durante 4 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra mediante un evaporador rotatorio para retirar el disolvente. El residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El sólido residual se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y ciclohexano para producir [2-metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [240 mg, 73%, Ejemplo 11(a)]. CL/EM: T_R = 8,99 minutos, EM: 409 (M+H). Cl₅₀ = 2,3 nM

15

(b) [2-Metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina

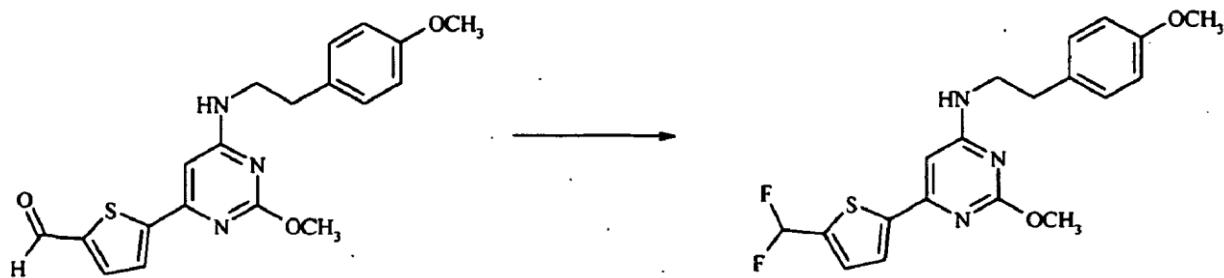
Ejemplo 35(w)

Ejemplo 11(b)

20

En un tubo se combinan 3-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il)-benzaldehído (200 mg, 0,55 mmol), isocianuro de tosilmetilo (119 mg, 0,61 mmol), resina Ambersep 900 OH (1 g), éter dimetílico de etilenglicol (3,5 ml) y agua (3,5 ml). El tubo de ensayo se cierra herméticamente y la mezcla se calienta a 85 °C y se agita durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra para retirar la resina y la resina se lava con 10 ml de metanol. El filtrado y los lavados combinados se concentran mediante un evaporador rotatorio y el residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 10 al 40% en heptano, para producir [2-metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [65 mg, 29,4%, Ejemplo 11(b)]. CL/EM: T_R = 2,59 minutos EM: 403 (M+H). Cl₅₀ = 2,6 nM

25

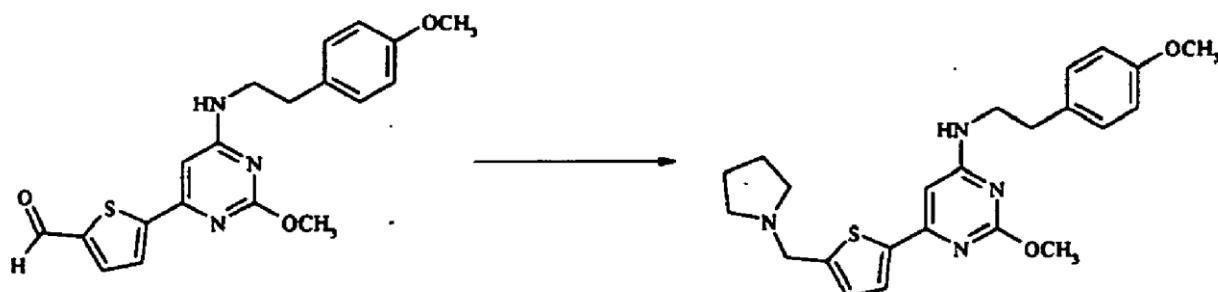
Ejemplo 12[6-(5-Difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

Ejemplo 8(b)

Ejemplo 12

5 Una mezcla agitada de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido [300 mg, 0,81 mmol, Ejemplo 8(b)] y trifluoruro de dietilaminoazufre (213 μ l, 1,62 mmol) en DCM se calienta a reflujo durante 4 horas. Se añade una cantidad más de trifluoruro de dietilaminoazufre (106 μ l, 0,81 mmol) y la agitación a temperatura de reflujo se continúa durante una noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae dos veces con DCM. Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El sólido residual se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano para proporcionar [6-(5-difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [65 mg, 17%, Ejemplo 12]. CL/EM: T_R = 10,03 minutos, EM: 406 (M+H). Cl_{50} = 11 nM

10

Ejemplo 13(a) [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina

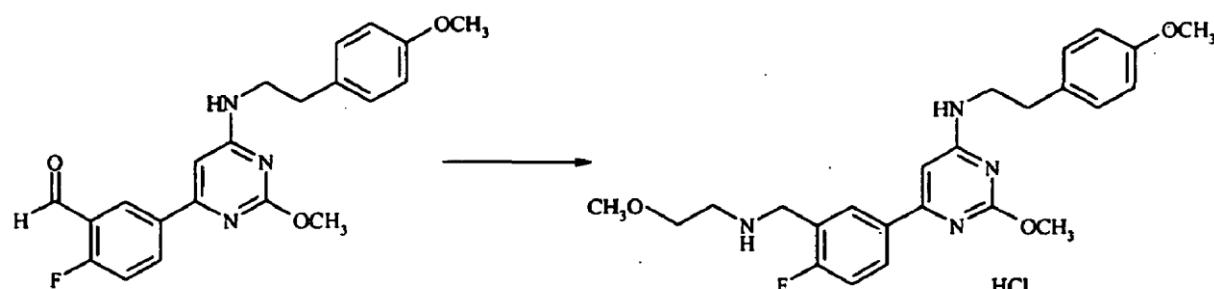
Ejemplo 8(b)

Ejemplo 13(a)

15 Una mezcla de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido [250 mg, 0,68 mmol, Ejemplo 8(b)], pirrolidina (170 μ l, 2,03 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (502 mg, 2,37 mmol) en MeOH (10 ml) y 1,2-dicloroetano (10 ml) se trata con ácido acético (116 ml, 2,03 mmol) para llevar el pH a 6,0, se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se trata con pirrolidina (170 μ l, 2,03 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (502 mg, 2,37 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra mediante un evaporador rotatorio. La goma residual se reparte entre EtOAc y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para proporcionar un sólido, que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano para producir [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina [202 mg, 70%, Ejemplo 13(a)]. CL/EM: T_R = 5,37 minutos, EM: 425 (M+H). Cl_{50} = 44 nM

20

(b) Hidrocloruro de (6-{4-fluoro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

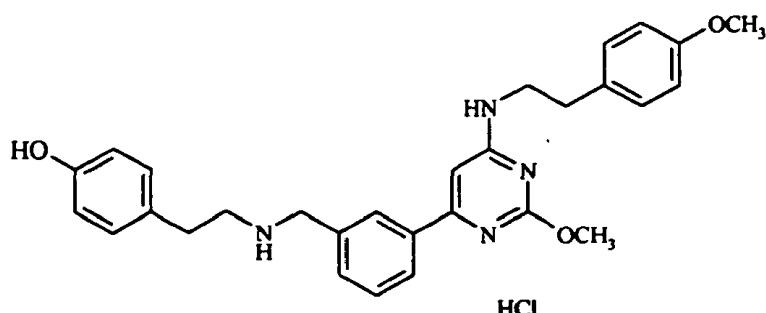


Ejemplo 35(i)

Example 13(b)

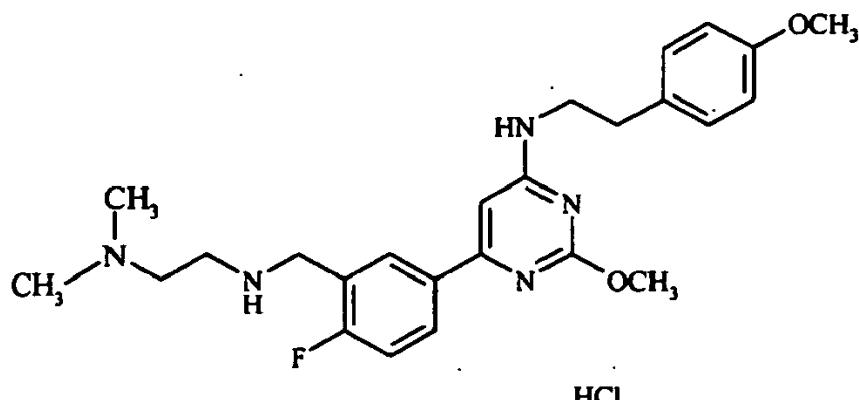
5 Una mezcla de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido [300 mg, 0,787 mmol, Ejemplo 35(j)], 2-metoxietilamina (170 μ l, 1,97 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,36 mmol) y tamices 3
 10 \AA (500 mg) en DCM (7 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con DCM (50 ml). El filtrado y los lavados combinados se extraen con agua (50 ml). El extracto acuoso se extrae con DCM (50 ml). El nuevo extracto orgánico se lava con agua (30 ml) y con salmuera (30 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4,5 g) eluyendo con un gradiente de MeOH en de 0 a 8% en DCM para producir un sólido. Este material se trata con cloruro de hidrógeno en EtOAc y se concentra para producir hidrocloruro de (6-(4-fluoro-3-[2-metoxi-etilamino)-metil-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [260 mg, 75%, Ejemplo 13(b)] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 1,98
 15 minutos, EM: 441 (M+H). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 9,65 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,47 (1H, t, J = 0,03 Hz), 7,21 (2H, d, J = 0,027 Hz), 6,85 (2H, d, J = 0,027 Hz), 4,26 (2H, s), 4,03 (2H, s), 3,72 (6H, s), 3,31 (3H, s), 3,17 (2H, m), 2 (2H, t, J = 0,024), 2,5 (2H, s).

(c) Hidrocloruro de 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilamino)-etil]-fenol



Una mezcla de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [80 mg, 0,22 mmol, Ejemplo 35(u)], 2-(4-hidroxi-fenil)-etilamina (45 mg, 0,33 mmol), cianoborohidruro sódico (16,6 mg, 0,264 mmol) y ácido acético (15 μ l, 0,264 mmol) en EtOH (2 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrae con EtOAc (15 ml). El extracto se concentra y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con amoniaco al 5% en metanol. Este material se trató con cloruro de hidrógeno en EtOAc y se concentró para proporcionar hidrocloruro de 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilmámino)-etil]-fenol [55 mg, 51,5%, Ejemplo 13(c)] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,63 minutos, EM: 485 (M+H). C_{l50} = 10 nM

(d) Hidrocloruro de N-(2-Fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina



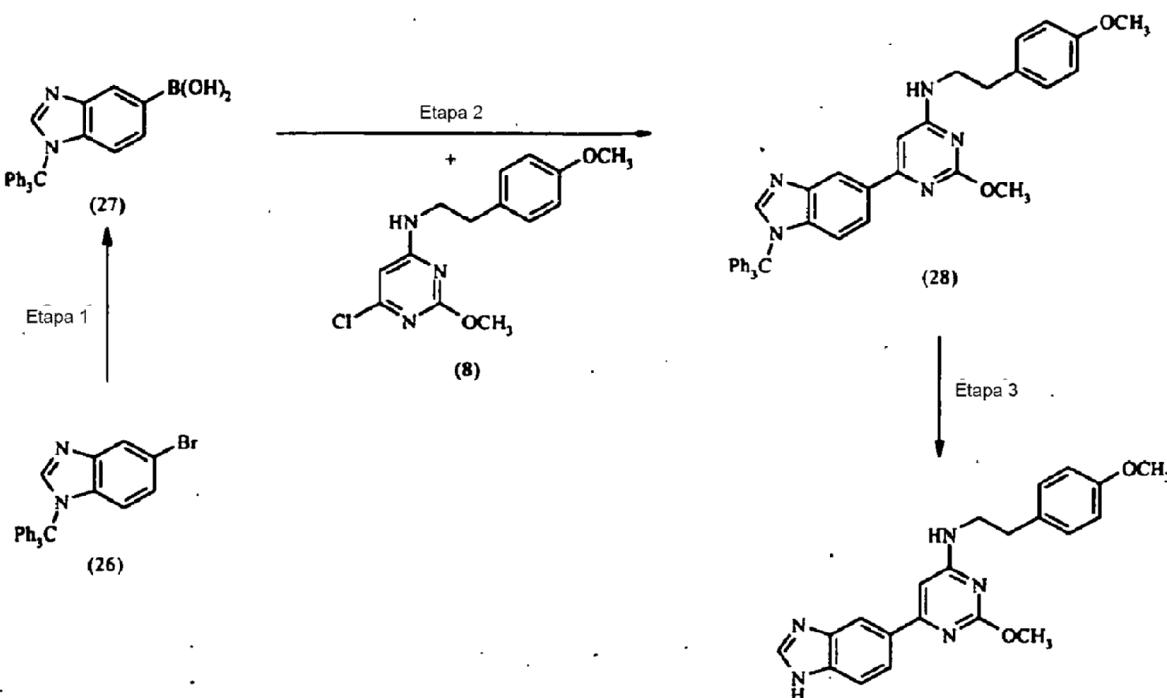
5 Una mezcla de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [275 mg, 072 mmol, Ejemplo 35(j)], dimetiletilendiamina asimétrica (217 µl, 1,97 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (500 mg, 2,36 mmol) y tamices 3 Å (500 mg) en DCM (7 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra y la torta de filtro se lava con DCM (50 ml). El filtrado y los lavados combinados se extraen agua con (50 ml) y la capa acuosa se extrae con DCM (50 ml). El nuevo extracto orgánico se lava con agua (30 ml) y con salmuera (30 ml), se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4,5 g) eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 7% en DCM para producir un sólido que se disuelve en metanol. Esta solución se trata con cloruro de hidrógeno en EtOH y se concentra para producir hidrocloruro de N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-N',N'-dimetil-ethano-1,2-diamina [300 mg, 92%, Ejemplo 13(d)]. CL/EM: $T_R = 2,04$ minutos, EM: 454 (M+H). $Cl_{50} = 56$ nM

10

15

Ejemplo 14

(a) [6-(1H-Benzimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



Ejemplo 14(a)

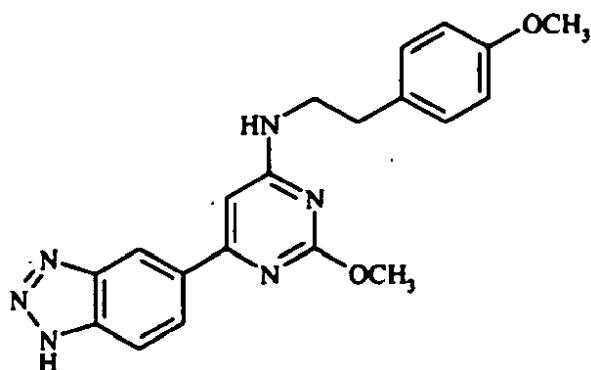
Etapa 1. Una mezcla de 5-bromo-1-trityl-1H-benzimidazol [439 mg, 1 mmol, Intermedio (26), preparada como se describe en Tetrahedron 56, 3245-3253, 2000], bis(pinacolato)diboro (280 mg, 1,1 mmol), acetato potásico (393 mg, 4 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) DCM (82 mg, 0,1 mmol) y dimetilsulfóxido (8 ml) y desgasificada varias veces con vacío/nitrógeno, se agita a 85 °C durante 2 horas. La mezcla

de reacción se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar un sólido, que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc y ciclohexano para producir ácido 1-tritil-1H-benzoimidazol-5-ilborónico [500 mg, Intermedio (27)].

5 Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 5-(dihidroxilboril)-2-tiofenocarboxílico por ácido 1-tritil-1H-benzoimidazol-5-ilborónico [Intermedio (27)] se prepara [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina [Intermedio (28)].

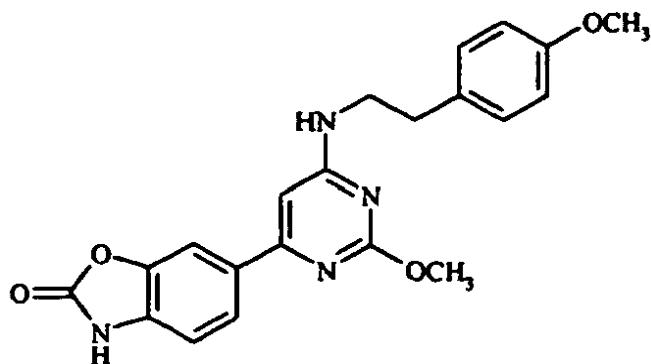
10 Etapa 3. Una mezcla de [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina [300 mg, 0,485 mmol, Intermedio (28)], DCM (5 ml), ácido trifluoroacético (2 ml) y agua (5%) se agita a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra mediante un evaporador rotatorio para retirar el disolvente. El residuo se recoge en una solución saturada de bicarbonato sódico y esta solución se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para proporcionar un sólido, que se somete a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH a 5% en DCM para proporcionar [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [90 mg, 49%, Ejemplo 14(a)]. CL/EM: $T_R = 4,73$ minutos, EM: 376 (M+H). $Cl_{50} = 2,7$ nM

(b) [6-(1H-Benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina



20 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 14(a) pero (i) sustituyendo el 5-bromo-1-tritil-1H-benzoimidazol por 5-bromo-1-tritil-1H-benzotriazol en la Etapa 1 para obtener ácido 1-tritil-1H-benzotriazol-5-ilborónico; (ii) sustituyendo el ácido 1-tritil-1H-benzoimidazol-5-ilborónico por ácido 1-tritil-1H-benzotriazol-5-ilborónico en la etapa 2 para obtener [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina (130 mg, 0,21 mmol); (iii) sustituyendo el [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina por [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzotriazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina en la etapa 3, se prepara [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [25 mg, 32%, Ejemplo 14(b)]. CL/EM: $T_R = 5,65$ minutos, EM: 377 (M+H). RMN 1H [(CD₃)₂SO]: δ 8,55 (1H, s), 7 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,22 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,75 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,8 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).

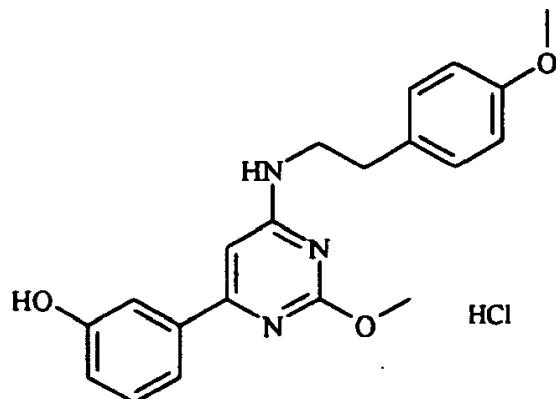
(c) 6-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-ona



30 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 14(a) pero (i) sustituyendo el 5-bromo-1-tritil-1H-benzoimidazol por 5-bromo-1-tritil-3-dihidro-benzoimidazol-2-ona en la Etapa 1 para obtener ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-borónico; (ii) sustituyendo el ácido 1-tritil-1H-benzoimidazol-5-ilborónico por ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-borónico en la etapa 2 para obtener 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-3-tritil-3H-benzoxazol-2-ona; (iii) sustituyendo la [2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-[2-metoxi-6-(1-tritil-1H-benzoimidazol-5-il)-pirimidin-4-il]-amina por 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il}-3-tritil-3H-benzoxazol-2-ona ((52 mg) en la etapa

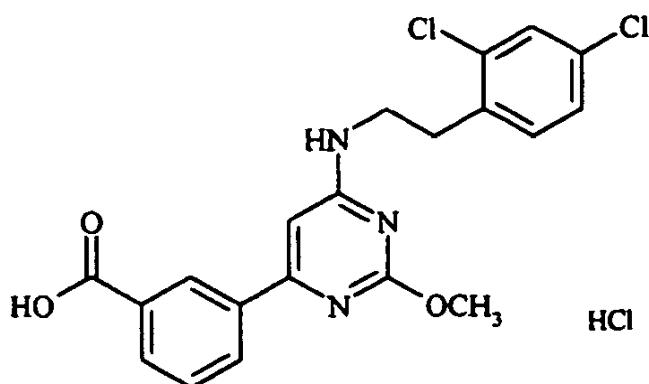
3 y sometiendo el producto bruto a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-ona [19 mg, 59%, Ejemplo 14(c)]. CL/EM: $T_R = 5,84$ minutos. EM: 393 (M+H). RMN 1H [(CD₃)₂SO]: δ 11,8 (1H, s), 7,8 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,18 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,6 (1H, s), 3,9 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,55 (2H, m), 2,8 (2H, t, $J = 6,8$ Hz). Cl₅₀ = 7 nM

5

Ejemplo 15(a) Hidrocloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol

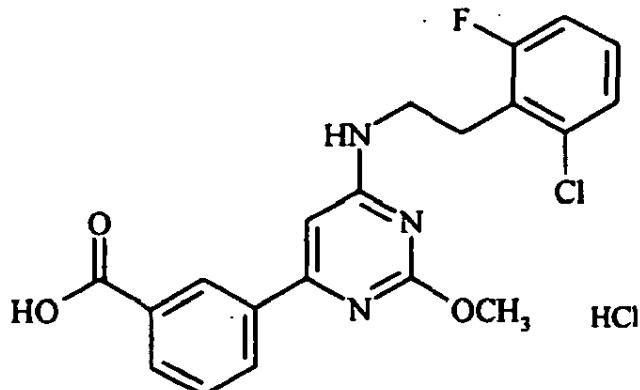
A una solución de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol [0,3g, Ejemplo 35(p)] en EtOAc se le añade una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (3 ml) y el precipitado resultante se filtra y se seca para proporcionar hidrocloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol [0,31 g, Ejemplo 15(a)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,55$ minutos, EM: 352 (M+H). RMN 1H [(CD₃)₂SO]: δ 10,1 (1H, s a), 9,6 (1H, s a), 7,64-7,54 (1H, m), 7,34 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 7,21-7,12 (4H, m), 7,02 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,67 (1H, s), 4,06 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,7-3,6 (2H, m), 2,85 (2H, t, $J = 7,2$ Hz). Cl₅₀ = 0,1 nM

10

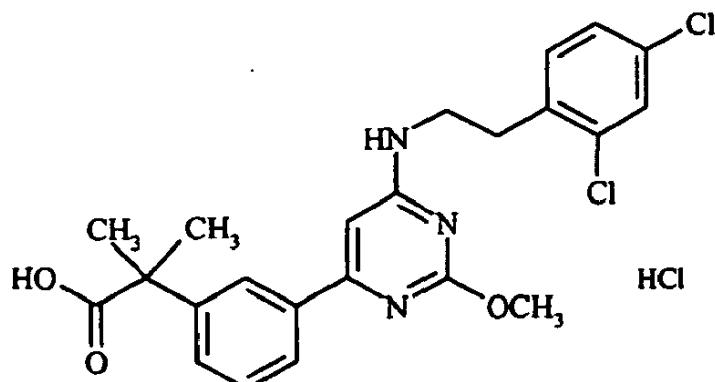
(b) Hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico

Una suspensión de ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico [0,2 g, Ejemplo 35(w)] en DCM y MeOH se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (0,5 ml) y se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para proporcionar el producto, que se disuelve en acetonitrilo/agua/ácido clorhídrico y se liofiliza para dar ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico, hidrocloruro [172 mg, Ejemplo 15(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,72$ minutos, EM: 417 (M+H).

20

(c) Hidrocloruro del ácido 3-[6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico

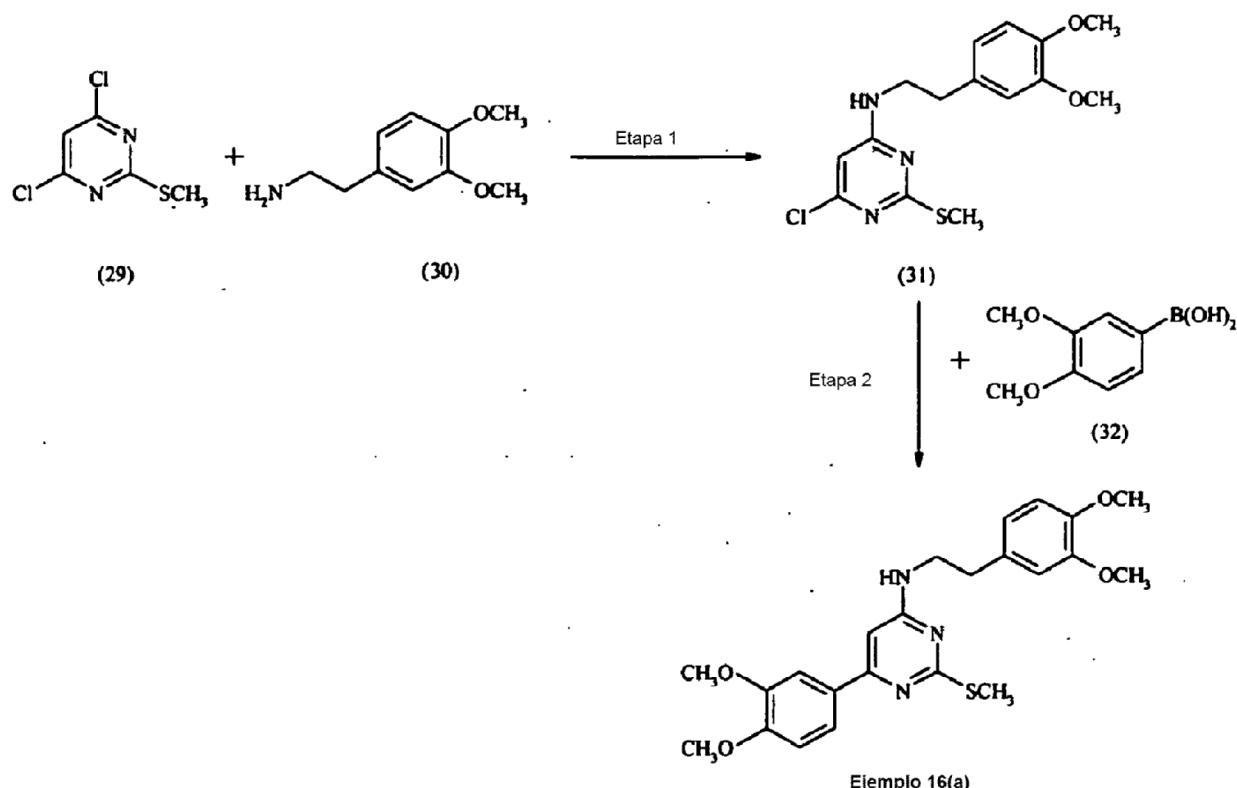
Una solución de ácido 3-[6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [0,1 g, Ejemplo 20(b)] en DCM y MeOH se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc (2 ml) y la mezcla se concentra, se disuelve en acetonitrilo y agua y se liofiliza para producir ácido 3-[6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico, hidrocloruro [83 mg, Ejemplo 15(c)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,85$ minutos, EM: 402 ($M+H$).

(d) Hidrocloruro del ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico

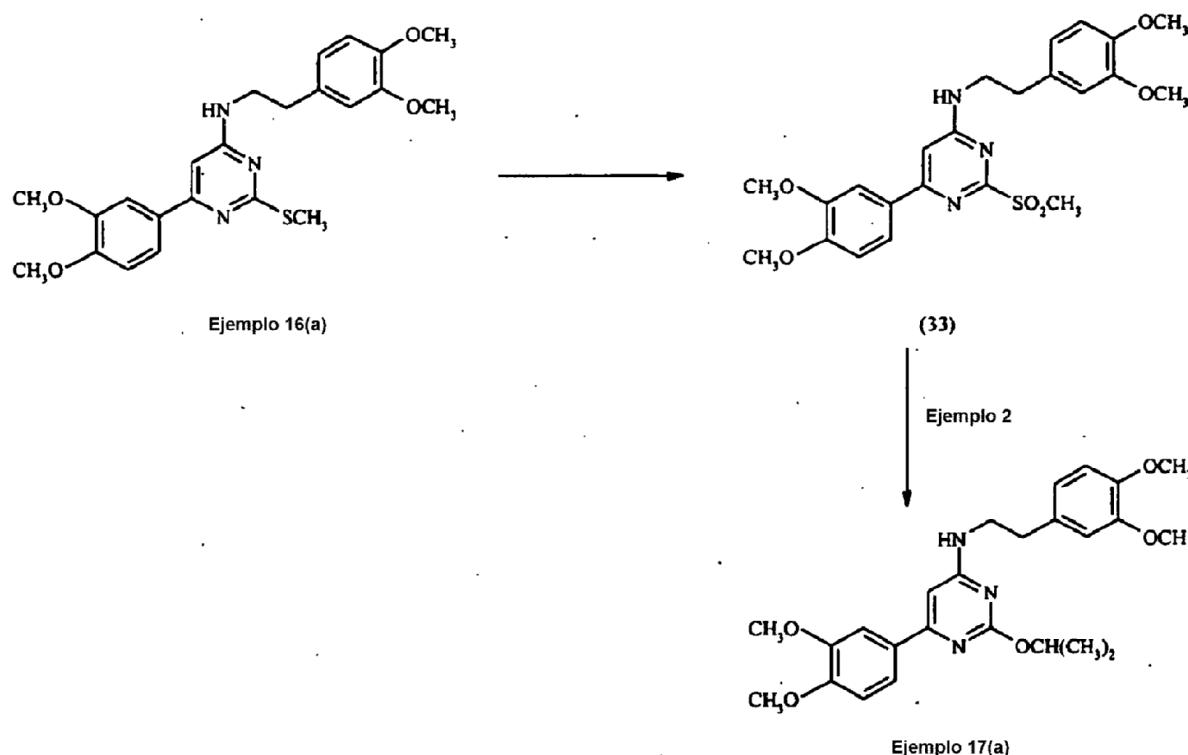
10

Una solución de ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico [4,3 g, 9,35 mmol, Ejemplo 49(b)] en MeOH se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter (18 ml). La mezcla se evapora y el aceite resultante se disuelve en acetona (10 ml). Despues de 2 minutos precipita un sólido. Éste se filtra, dando hidrocloruro del ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico [4,043 g, 87%, Ejemplo 15(d)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,42$ minutos, EM: 460 ($M+H$). RMN 1H [(CD₃)₂SO]: δ 12,4 (1H, s a), 7,36-7,8 (7H, m), 6,6 (1H, s), 4 (3H, s), 3,7 (2H, m), 3,02 (2H, m), 1,54 (6H, s). Cl₅₀ = 0,3 nM

15

Ejemplo 16(a) [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina

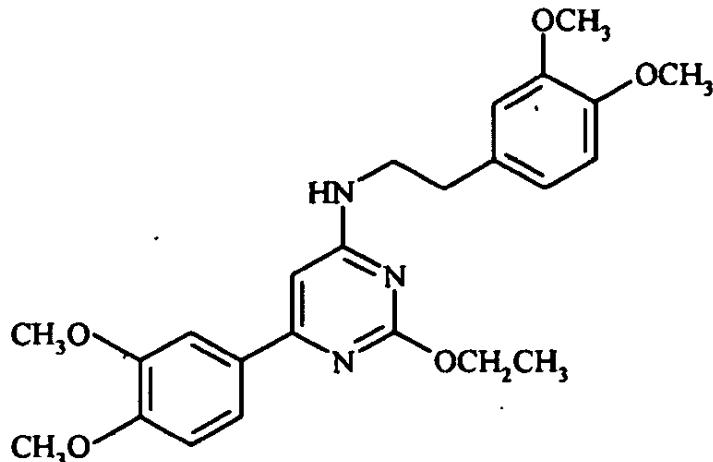
- 5 Etapa 1. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina [1 g, 5,1 mmol, Intermedio (29)], 3,4-dimetoxifeniletilamina [0,98 g, 5,4 mmol, Intermedio (30)] y bicarbonato sódico (0,86 g, 10 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a reflujo. Después de agitar a 85 °C durante 4 horas la mezcla se diluye con agua y se filtra. El sólido se lava con agua y se seca para producir (6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxyfenil)-etil]-amina [1,8 g, Intermedio (31)]. CL/EM: $T_R = 3,25$ minutos, EM: 340 (M+H).
- 10 Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 35(o) anterior pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridilborónico por ácido 3,4-dimetoxyfenilborónico disponible en el mercado [intermedio (32)] y (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxyfenil)-etil]-amina [0,57 g, Intermedio (31)] y sometiendo el producto de reacción bruto a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50% en heptano, se prepara [2-(3,4-dimetoxyfenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxyfenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina [0,73 g, Ejemplo 16(a)]. CL/EM: $T_R = 2,72$ minutos, EM: 442 (M+H).

Ejemplo 17(a) [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina

Etapa 1. Una solución de **[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina** [0,73 g, 1,68 mmol, Ejemplo 16(a)] en DCM (12 ml) se trata con ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (70%, 0,9 g, 3,6 mmol). Despues de 3 horas a 20 °C, la mezcla se inactiva con una solución 1 M de hidróxido sódico (10 ml) y se extrae dos veces con DCM (50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran y el residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 70% en heptano para producir **[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina** [0,51 g, 64%, Intermedio (33)]. CL/EM: $T_R = 2,97$ minutos, EM: 474 ($M+H$).

Etapa 2. Una solución de **[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina** [200 mg, 0,42 mmol, Intermedio (33)] y alcohol isopropílico (1 ml) en N,N'-dimetilformamida (2 ml) a 0 °C se trata con hidruro sódico (al 60%, 102 mg, 12,7 mmol). Despues de 1 hora a 20 °C, la mezcla se concentra y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60% en heptano para producir **[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina** [0,15 g, 79%, Ejemplo 17(a)] CLEM: $T_R = 2,57$ minutos, EM: 454 ($M+H$). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,55 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,86-6,76 (3H, m), 6,3 (1H, s), 5,43-5,34 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 3,99 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,75-3,65 (2H, m), 2,91 (2H, t, $J = 6,9$ Hz) 1,45 (6H, d, $J = 6$ Hz). $Cl_{50} = 6728$ nM

(b) [6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-2-etoxy-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina

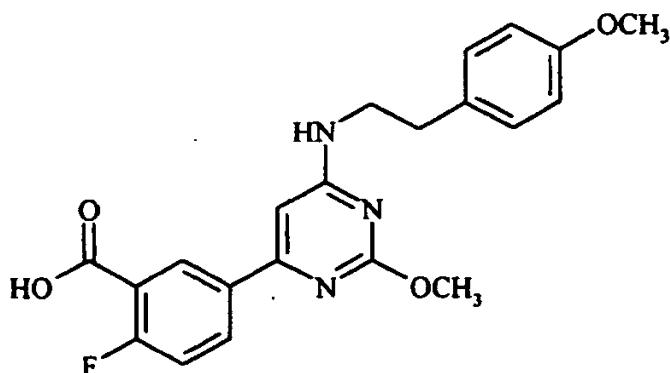


Procediendo de manera similar al Ejemplo 17(a) anterior pero sustituyendo el alcohol isopropílico por EtOH y la N,N-dimetilformamida por 1,2-dimetoxietano en la Etapa 2 y sometiendo el producto bruto a filtración con gel de sílice de corto recorrido, se prepara [6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-etoxy-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [54 mg, Ejemplo 17(b)]. CL/EM: $T_R = 2,62$ minutos, EM: 440 ($M+H$). $Cl_{50} = 655$ nm

5

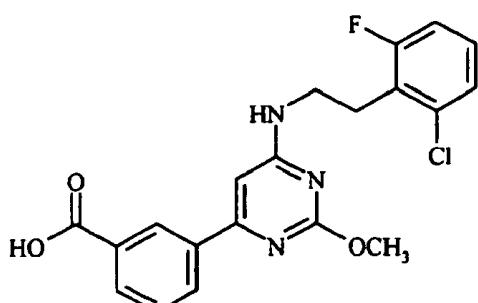
Ejemplo 20

(a) Ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico



- 10 Una solución de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [120 mg, 0,31 mmol, Ejemplo 35(j)] y 2-metil-2-buteno (2,93 ml, 28 mmol) en t-butanol (4 ml) y THF (2 ml), se trata con una solución de dihidrogenofosfato sódico monohidrato (303 mg, 2,2 mmol) y clorito sódico (0,28 g, 3,2 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente. Después de 15 horas a 20 °C, la mezcla se concentra y se diluye con agua. La mezcla se ajusta a pH 3 y el sólido resultante se filtra y se seca para producir ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-15 etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico. [118 mg, 96%, Ejemplo 20(a)]. CL/EM: $T_R = 2,38$ minutos, EM: 398 ($M+H$). $Cl_{50} = 0,4$ nM

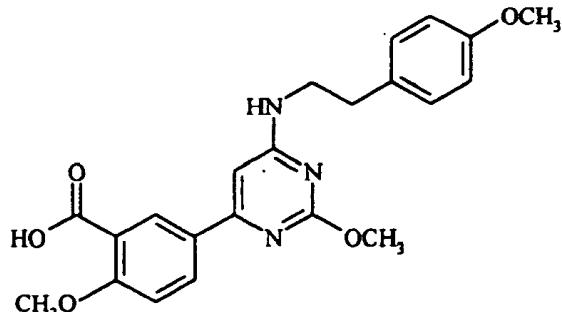
(b) Ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico



Procediendo de manera similar al Ejemplo 20(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-

fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído por 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehído [Ejemplo 35(v)], se prepara ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico [1 g, Ejemplo 20(b)]. CL/EM: $T_R = 2,92$ minutos, EM: 402 (M+H).

(c) Ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico



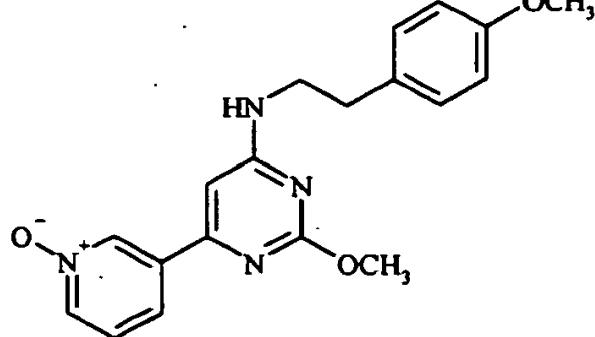
5

Procediendo de manera similar al Ejemplo 20(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído por 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [120 mg, Ejemplo 35(y)], se prepara ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [150 mg, Ejemplo 20(c)]. CL/EM: $T_R = 2,22$ minutos, EM: 410 (M+H).

10

Ejemplo 21

(a) [2-Metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina

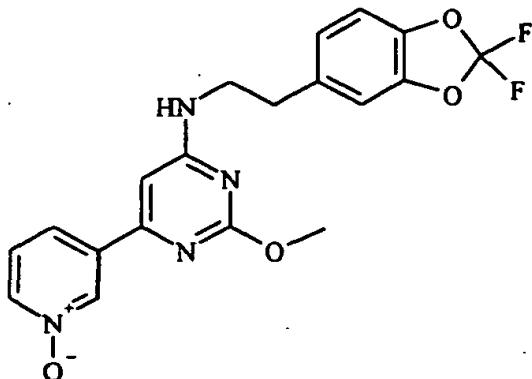


15

Una solución de [2-metoxi-(6-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina [0,24 g, 0,71 mmol, Ejemplo 35(x)] en DCM (10 ml) se trata con ácido 3-clorobencenocarboxperoxoico (al 70%, 0,21 g, 0,85 mmol). Después de 15 horas a 20 °C, la mezcla se inactiva con una solución 2 M de hidróxido sódico (10 ml) y se extrae dos veces con DCM (50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran, se concentran y se someten a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM para producir [2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina [0,14 g, 56%, Ejemplo 21(a)] CLEM: $T_R = 2,69$ minutos, EM: 353 (M+H). $Cl_{50} = 149$ nM

20

(b) [2-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina



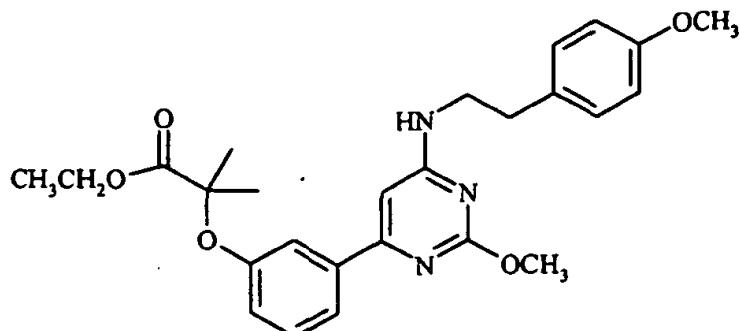
Procediendo de una manera similar al Ejemplo 21(a) pero sustituyendo [2-(4-metoxifenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il]-

pirimidin-4-il)-amina por [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina [21 mg, 0,0544 mmol, véase Ejemplo 46(b)] con cloroformo como disolvente y sometiendo el producto a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH a 0-10% en DCM, se prepara [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-pirimidin-3-il)-pirimidin-4-il)-amina [20 mg, Ejemplo 21(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,85$ minutos, EM: 403 (M+H). RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,8 (1H, s), 8,2 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,34 (1H, m), 6,86-7 (3H, m), 6,36 (1H, s), 5,36 (1H, m a), 3,99 (3H, s), 3,69 (2H, m), 2,96 (2H, m). Cl₅₀ = 2155 nM,

5

Ejemplo 22

(a) Éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

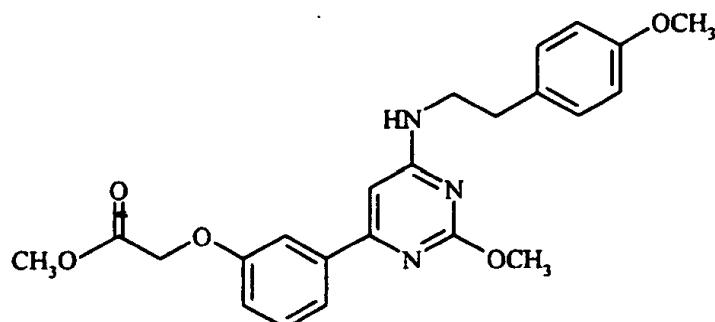


10

Una mezcla de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol (400 mg, 1,14 mmol, Ejemplo 35(p)], Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,41 mmol) y 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (0,5 ml, 3,41 mmol) en N,N'-dimetilformamida (4 ml) se calienta a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 50% en heptano para producir éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico [0,33 g, 62%, Ejemplo 22(a)]. CL/EM: $T_R = 2,95$ minutos, EM: 466 (M+H). Cl₅₀ = 60 nM

15

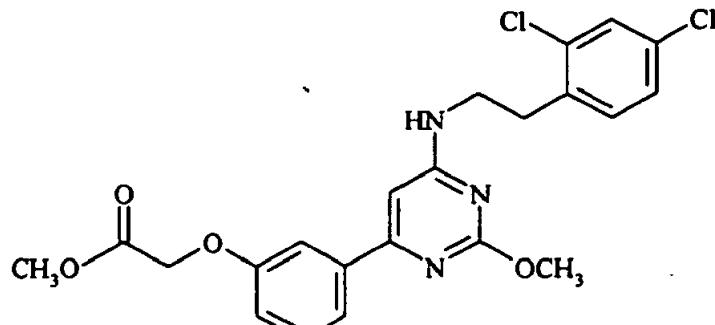
(b) Éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético



20

Procediendo de manera similar al Ejemplo 22(a) pero sustituyendo el 2-bromo-2-metilpropionato de etilo por bromoacetato de metilo y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético [430 mg, Ejemplo 22(b)]. CL/EM: $T_R = 2,52$ minutos, EM: 424 (M+H).

(c) Éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético

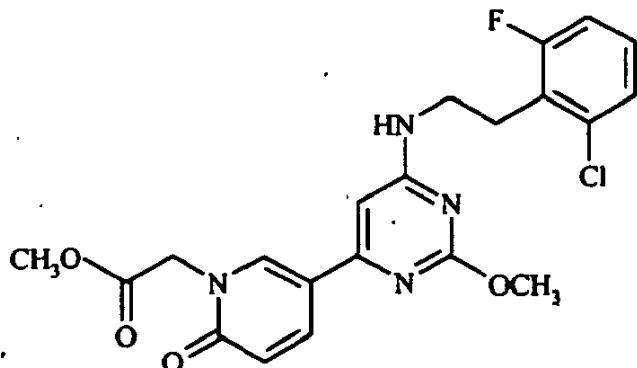


25

Procediendo de manera similar al Ejemplo 22(a) pero sustituyendo el 2-bromo-2-metilpropionato de etilo por bromoacetato de metilo y sustituyendo el 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol por 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [Ejemplo 35(i)] y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético [430 mg, Ejemplo 22(c)]. CL/EM: $T_R = 2,88$ minutos, EM: 462 (M+H). $Cl_{50} = 0,6$ nM

5

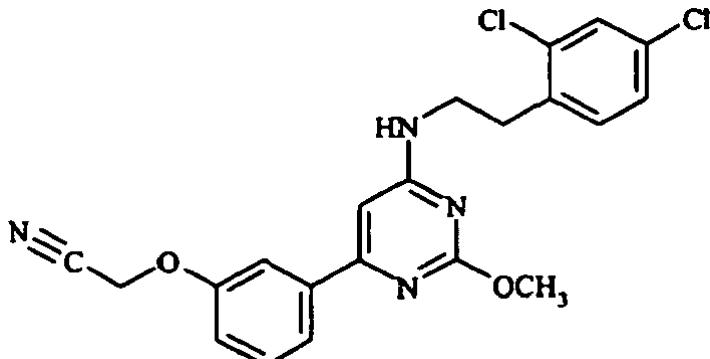
(d) Éster metílico del ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético



Procediendo de manera similar al Ejemplo 22(a) pero sustituyendo 2-bromo-2-metilpropionato de etilo por bromoacetato de metilo y sustituyendo 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol por 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona [Ejemplo 32] y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara éster metílico del ácido 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético [400 mg, Ejemplo 22(d)]. CL/EM: $T_R = 2,89$ minutos, EM: 447 (M+H). $Cl_{50} = 14$ nM

10

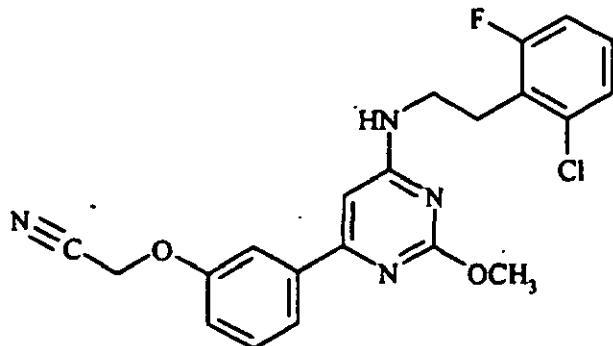
(e) (3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo



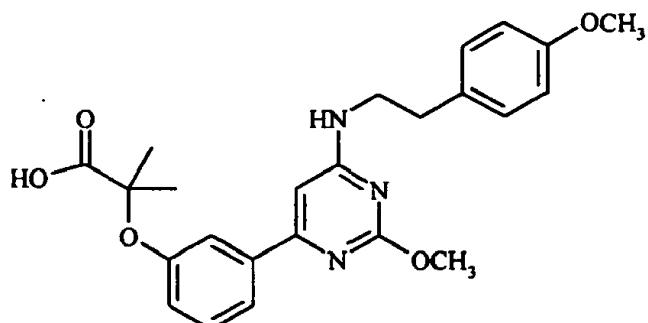
15

Procediendo de una manera similar al Ejemplo 22(a), pero usando bromoacetonitrilo (0,11 ml, 1,5 mmol) y 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol (400 mg, 1,02 mmol, Ejemplo 35(i)], Cs_2CO_3 (0,98 g, 3 mmol) y N,N'-dimetilformamida (2 ml) y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo [Ejemplo 22(e)]. EM: 429 (M+H). $Cl_{50} = 0,4$ nM

20

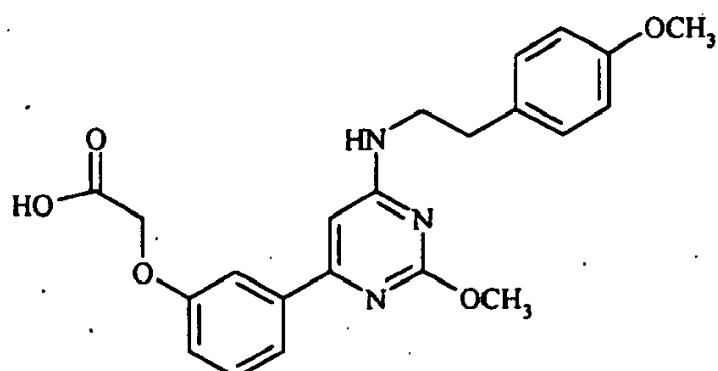
(f) (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo

Procediendo de una manera similar al Ejemplo 22(a), pero usando bromoacetonitrilo (0,11 ml, 1,5 mmol) y 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [300 mg, Ejemplo 46(e)], Cs_2CO_3 (0,785 g) y N,N'-dimetilformamida (2,7 ml) y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo [300 mg, Ejemplo 22(f)] en forma de un sólido. CL/EM: 413 (M+H).

Ejemplo 23(a) Ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

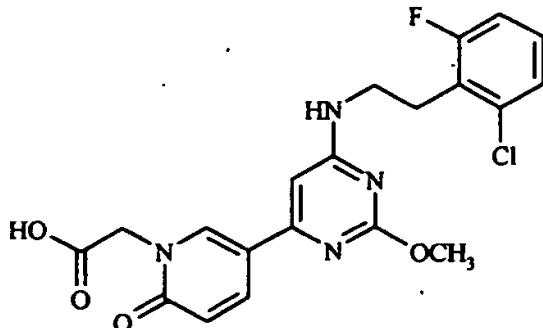
10

Una solución de éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico [330 mg, 0,7 mmol, Ejemplo 22(a)] en una solución 2 M de hidróxido sódico (5 ml, 10 mmol) en MeOH (4 ml), THF (2 ml) y agua (4 ml) se calienta a 60 °C durante 30 minutos. Después de 5 horas más a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y se diluye con agua y acetato de etilo. La solución se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH, 2,0 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico [0,21 g, 72%, Ejemplo 23(a)]. CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos, EM: 438 (M+H).

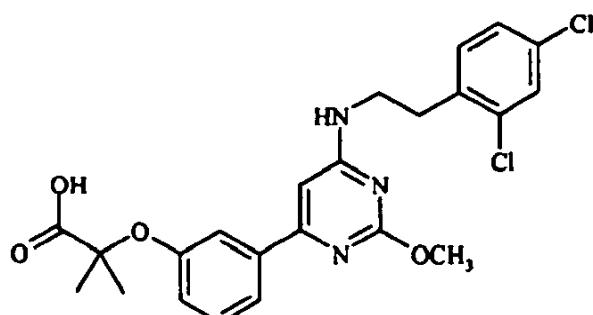
(b) Ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético

20

Procediendo de manera similar al Ejemplo 23(a) pero sustituyendo el éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico por éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético [Ejemplo 22(b)] y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético [297 mg, Ejemplo 23(b)]. CL/EM: $T_R = 2,22$ minutos, EM: 410 (M+H).

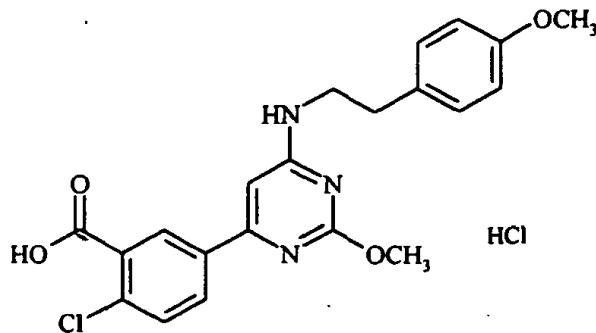
(c) Ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético

- Procediendo de manera similar al Ejemplo 23(a) pero sustituyendo el éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico por éster metílico del ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético [Ejemplo 22(d)] y realizando la reacción a temperatura ambiente, se prepara ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético [79 mg, Ejemplo 23(c)]. CL/EM: $T_R = 2,28$ minutos, EM: 433 (M+H). $Cl_{50} = 0,3$ nM

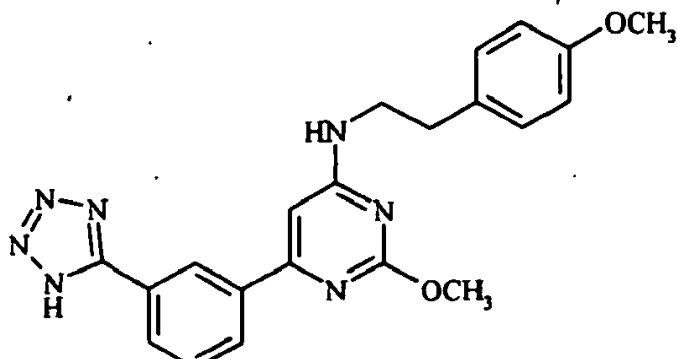
(d) Ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

- 10 Procediendo de manera similar al Ejemplo 23(a) pero sustituyendo el éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico por éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico [410 mg, 0,81 mmol, Ejemplo 42] se prepara ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico [386 mg, 100%, Ejemplo 23(d)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,63$ minutos, EM: 476 (M+H).

- 15 (e) Sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

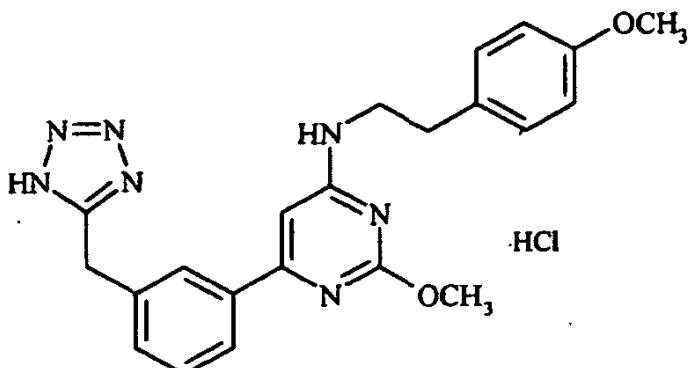


- Una solución de éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [120 mg, 0,27 mmol, Ejemplo 35(z)] e hidróxido sódico (2 ml, 4 mmol, 2 M) en MeOH (8 ml) y agua (2 ml) se agita durante 15 horas a 60 °C. La mezcla se concentra y se diluye con agua y acetato de etilo. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH, 3 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se trata con cloruro de hidrógeno saturado en EtOAc y se concentra para producir sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [101 mg, 82%, Ejemplo 23(e)]. CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos, EM: 414 (M+H).

Ejemplo 24(a) [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

5 Una solución de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo [0,12 g, 0,33 mmol, Ejemplo 35(t)], trimetilsililazida (0,22 ml, 1,65 mmol) y óxido de dibutilestaño (41 mg, 0,16 mmol) en tolueno (5 ml) se calienta a 95 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra y se reparte entre agua y acetato de etilo. La solución de la fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH 3,0 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM para producir [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina [60 mg, 45%, Ejemplo 24(a)]. CL/EM: $T_R = 2,65$ minutos, EM: 404 (M+H).

10

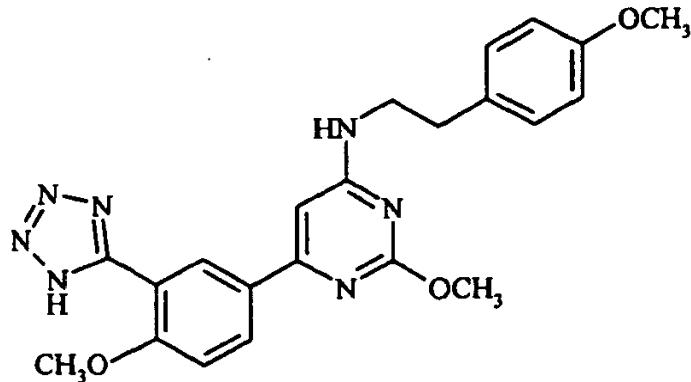
(b) Hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

15 Procediendo de manera similar al Ejemplo 24(a) anterior pero sustituyendo el 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo por (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenilacetonitrilo [Ejemplo 35(s)] se prepara [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina.

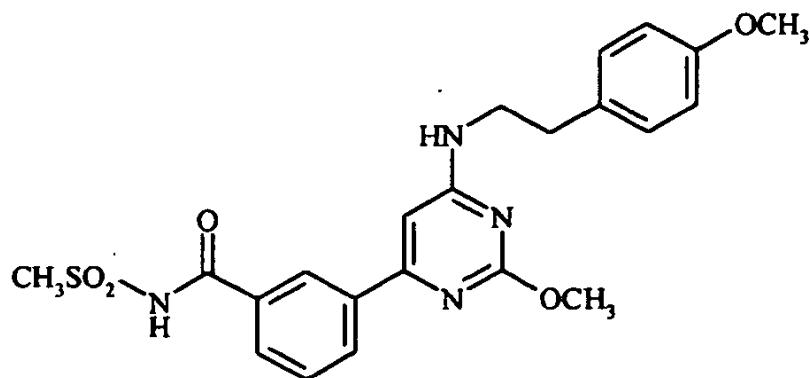
Este material se trata con una solución de ácido clorhídrico en EtOAc seguido de liofilización para producir hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (134 mg, Ejemplo 24(b)). CL/EM: $T_R = 2,62$ minutos, EM: 418 (M+H). RMN ^1H [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 9,65 (1H, s a), 7,7-7,5 (4H, m), 7,2 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,68 (1H, s), 4,4 (2H, s), 4,08 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,6 (2H, m), 2,85 (2H, t, $J = 7,2$ Hz). $\text{Cl}_{50} = 0,1$ nM

20

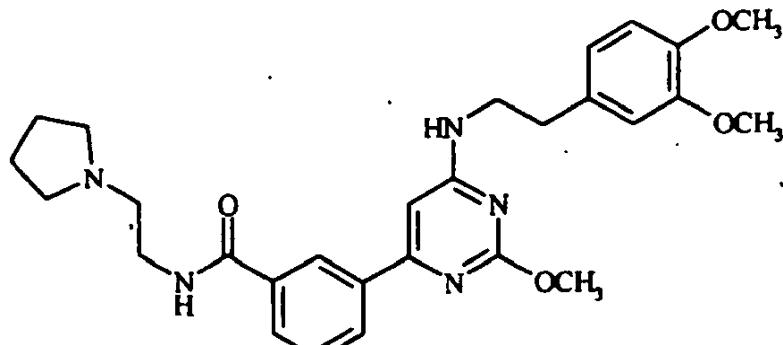
(c) {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina



Procediendo de manera similar al Ejemplo 24(a) anterior pero sustituyendo el 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo por 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo [Ejemplo 55] se prepara {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [310 mg, Ejemplo 24(c)]. CL/EM: $T_R = 2,43$ minutos, EM: 434 (M+H). $Cl_{50} = 0,5$ nM

Ejemplo 25(a) N-(3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoyl)-metanosulfonamida

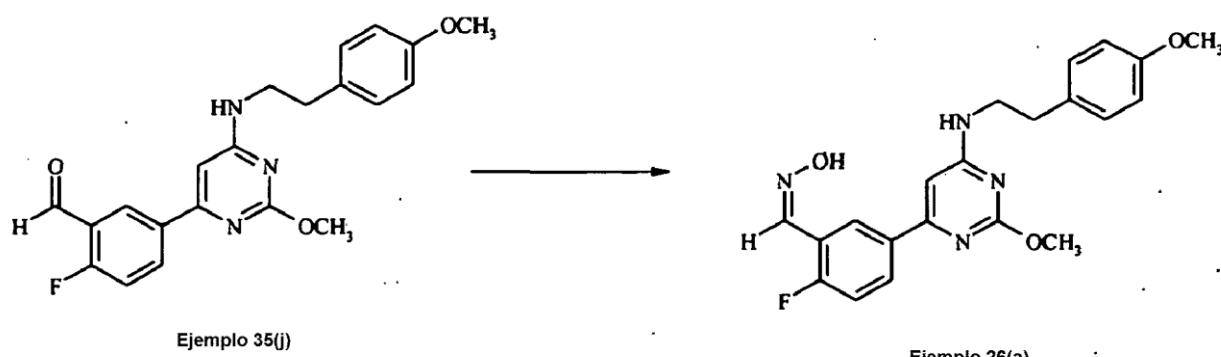
10 Una solución de ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [100 mg, 0,26 mmol, Ejemplo 35(a)], metanosulfonamida (38 mg, 0,4 mmol) y dimetil-piridin-4-il-amina (64 mg, 0,53 mmol) en DCM (5 ml) se trata con hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (101 mg, 0,53 mmol). Después de 8 horas a 20 °C, la mezcla se diluye con agua, se acidifica (pH2 con ácido cítrico) y se extrae con DCM. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para producir N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoyl)-metanosulfonamida [53 mg, 45%, Ejemplo 25(a)]. CL/EM: $T_R = 2,35$ minutos, EM: 457 (M+H). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,3 (1H, s), 8,08 (1H, s a), 7,9 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,34 (1H, s a), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,46 (1H, s a), 6 (1H, s a), 3,91 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,61 (2H, s a), 3,31 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J = 6,9$ Hz).

(b) 3-{6-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida

Una solución de ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [0,15 mmol, Ejemplo 35(k)], hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,3 mmol), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (58 mg, 0,3 mmol), N-(2-aminoethyl)pirrolidina (38 μ l, 0,3 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (105 μ l, 0,6 mmol) en DCM (3 ml) se agita a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se vierte en agua (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 10 al 60% en heptano para producir 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida [18 mg, 24%. Ejemplo 25(b)]. CL/EM: T_R = 2,1 minutos. EM: 506 (M+H). Cl_{50} = 30 nM

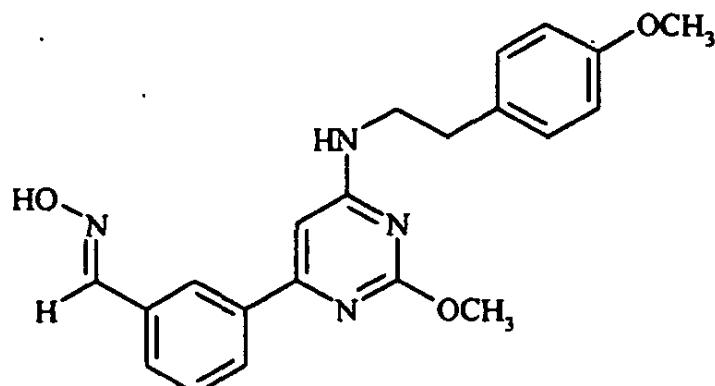
10 Ejemplo 26

(a) Oxima de 2-fluoro-5-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-benzaldehído



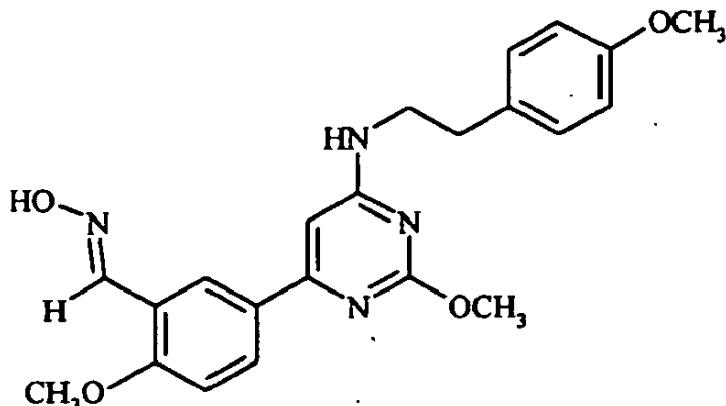
Una mezcla de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido [700 mg, 1,84 mmol, Ejemplo 35(j)], acetato sódico (2,5 g, 18,4 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (1,3 g, 18,4 mmol) en EtOH (al 95%, 20 ml) se agita durante 20 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra a través de un lecho de sílice y se concentra para producir oxima de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido [0,86 g, Ejemplo 26]. CL/EM: $T_R = 2,53$ minutos. EM: 397 (M+H). $Cl_{50} = 4,5$ nM

(b) Oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido

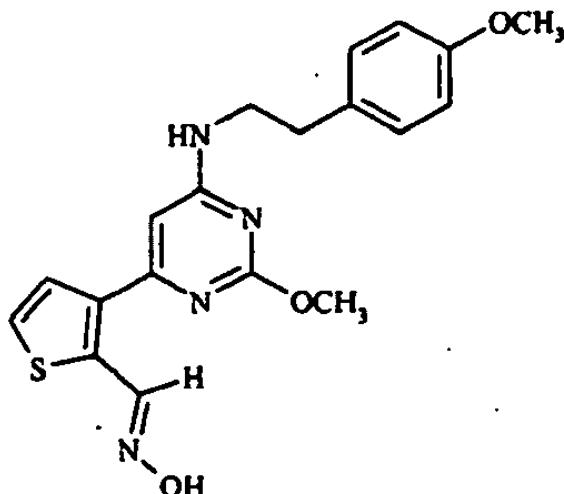


20

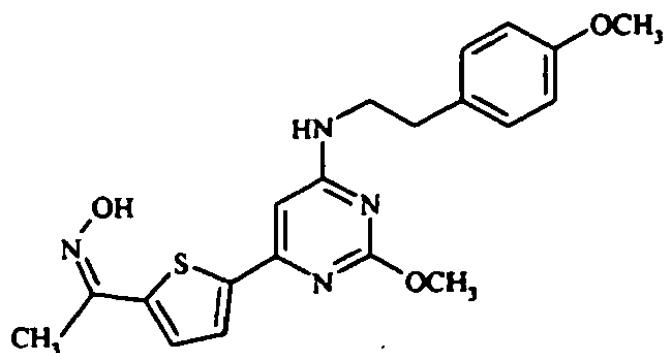
Procediendo de manera similar al Ejemplo 26(a) anterior pero: (i) sustituyendo el 2-fluoro-5-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-benzaldehido por 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido [25 mg, Ejemplo 35(u)] y realizando la reacción durante 6 horas a 20 °C, se prepara oxima de 3-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-benzaldehido [15,2 mg, 58%, Ejemplo 26(b)]. CL/EM: $T_R = 2,27$ minutos, EM: 379 ($M+H$).

(c) Oxima de 2-metoxi-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído

Procediendo de manera similar al Ejemplo 26(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído por 2-metoxi-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído [510 mg, Ejemplo 35(y)] y realizando la reacción a 20 °C durante 15 horas, se prepara oxima de 2-metoxi-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído [0,54 g, 100%, Ejemplo 26(c)]. CL/EM: $T_R = 3,37$ minutos, EM: 409 ($M+H$).

(d) Oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído

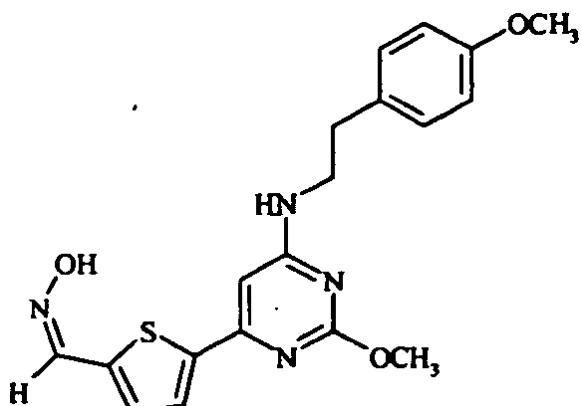
Procediendo de manera similar al Ejemplo 26(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído por 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [105 mg, Ejemplo 35(1)], realizando la reacción a refljo y sometiendo el producto de reacción a cromatografía cargando con EtOAc y lavando abundantemente con amoniaco 2 M en metanol, se prepara oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [45 mg, 41%, Ejemplo 26(d)]. CL/EM: $T_R = 6,28$ minutos. EM: 385 ($M+H$). $Cl_{50} = 0,4$ nM

(e) Oxima de 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona

Procediendo de manera similar al Ejemplo 26(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído por 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona [Ejemplo 35(m)] y realizando la reacción a reflujo durante 4 horas, se prepara oxima de 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona [88 mg, 85%, Ejemplo 26(e)]. CL/EM: $T_R = 7,77$ minutos. EM: 399 (M+H). $Cl_{50} = 0,8$ nM

5

(f) Oxima de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído

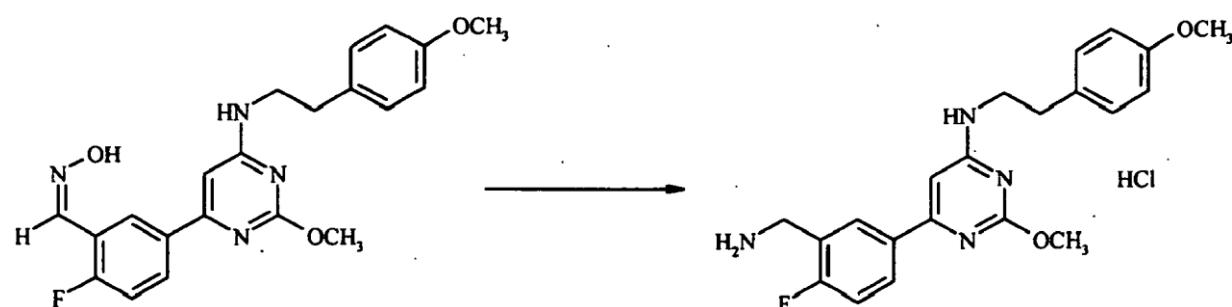


Procediendo de manera similar al Ejemplo 26(a) anterior pero sustituyendo el 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído por 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [200 mg, Ejemplo 8(b)], realizando la reacción a reflujo durante 2 horas y sometiendo el producto de reacción a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y ciclohexano, se prepara oxima de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído [121 mg, 58%, Ejemplo 26(f)]. CL/EM: $T_R = 7,2$ minutos. EM: 385 (M+H).

10

Ejemplo 27

Hidrocloruro de [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



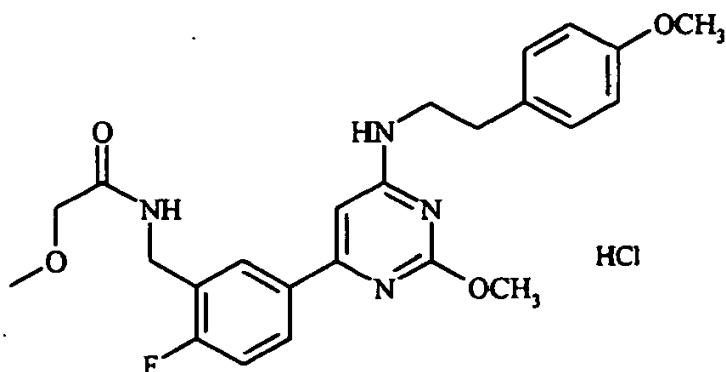
Ejemplo 26

Ejemplo 27

Una mezcla de oxima de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [860 mg, Ejemplo 26(a)] en ácido acético (10 ml) se trata con polvo de cinc (0,6 g, 9,2 mmol). Despues de 1 hora a 20 °C, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se concentra, se diluye con una solución 1 M de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se someten a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH a 10% en DCM para proporcionar la base libre, que se trata con HCl saturado en EtOAc para proporcionar hidrocloruro de [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [720 mg, Ejemplo 27]. CL/EM: $T_R = 1,88$ minutos, EM: 383 (M+H). $Cl_{50} = 41$ nM

20

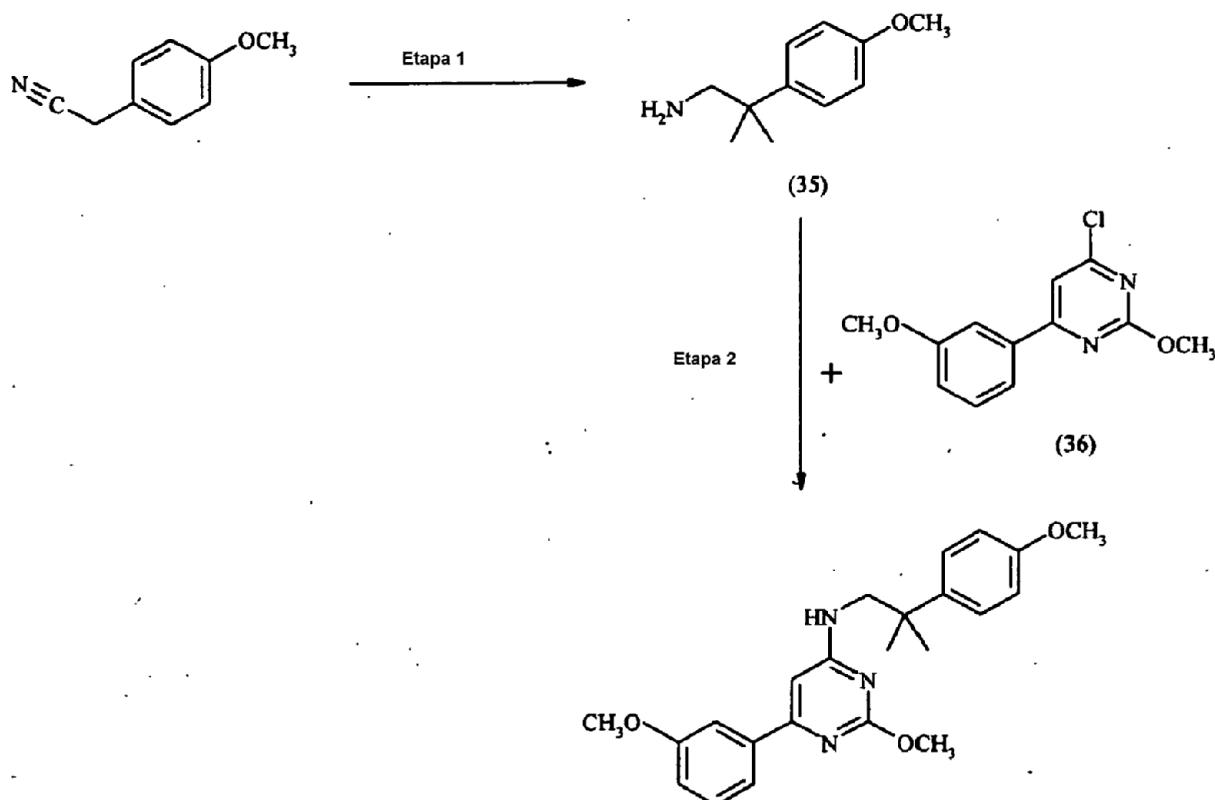
25

Ejemplo 28**Hidrocloruro de N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida**

Una solución de [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina [200 mg, 0,52 mmol, véase el ejemplo 27] y trietilamina (264 mg, 2,61 mmol) en DCM (5 ml) se trata con cloruro de metoxiacetilo (114 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. Despues de 15 horas a 4 °C en un frigorífico, la mezcla se inactiva con agua (10 ml) y se filtra a través de Chem-Elut. El filtrado se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para dar N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida, que se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc, seguido de liofilización para producir hidrocloruro de N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida [190 mg, 74%, Ejemplo 28]. CL/EM: $T_R = 2,35$ minutos, EM: 455 (M+H). $Cl_{50} = 9$ nM

5

10

Ejemplo 29**[2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina****Ejemplo 29**

15

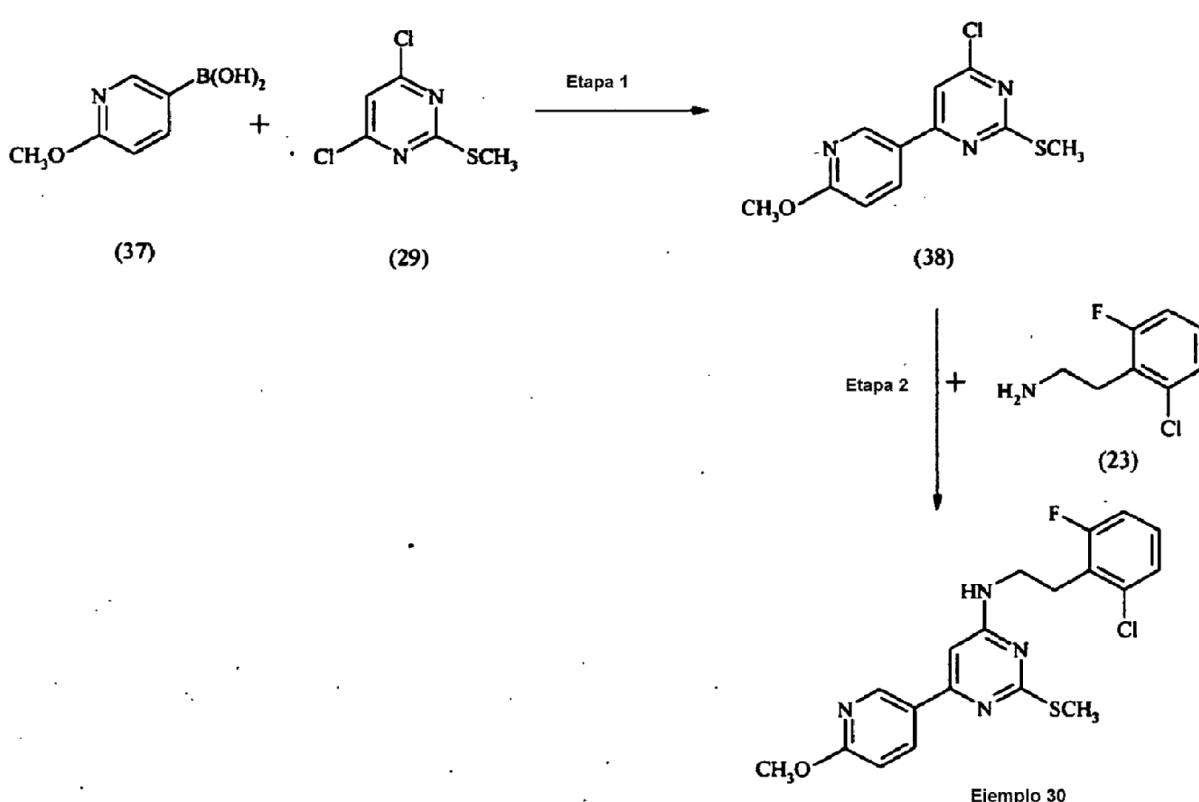
Etapa 1. A una solución de (4-metoxi-fenil)-acetonitrilo [5 g, 34 mmol] en THF (40 ml) se le añade una solución 1,5 M de diisopropilamida de litio en ciclohexano (36 ml, 54 mmol) a -78 °C. Despues de 2 horas a -78 °C, se añade yoduro de metilo (3,4 g, 54 mmol) y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Despues de 12 horas más a 20 °C, la mezcla se diluye con una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40% en heptano para producir una mezcla de 2-(4-etoxy-fenil)-propionitrilo

y 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo. A la mezcla anterior (5 g) en THF (20 ml) se le añade una solución 2 M de hidruro de litio y aluminio (35 ml, 70 mmol) a 0 °C. Después de 12 horas a 20 °C, la mezcla se inactiva cuidadosamente con una solución al 10% de hidróxido sódico y la suspensión blanca se diluye con éter. La mezcla se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice para producir 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propilamina [2 g, 33%, Intermedio (35)]. EM: 180 (M+H).

Etapa 2. Una mezcla de 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propilamina [172 mg, 0,96 mmol, Intermedio (35)], bicarbonato sódico (0,12 g) y 4-cloro-2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina [120 mg, 0,48 mmol, Intermedio (53)] en N-metilpirrolidina (3 ml), se calienta a 175 °C durante 3 horas. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en heptano para producir [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina [131 mg, 69%, Ejemplo 29]. CL/EM: $T_R = 2,73$ minutos, EM: 394 (M+H). RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,35-7,27 (3H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,31 (1H, s), 4,02 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,62 (2H, s a), 1,4 (6H, s). Cl₅₀ = 792 nM

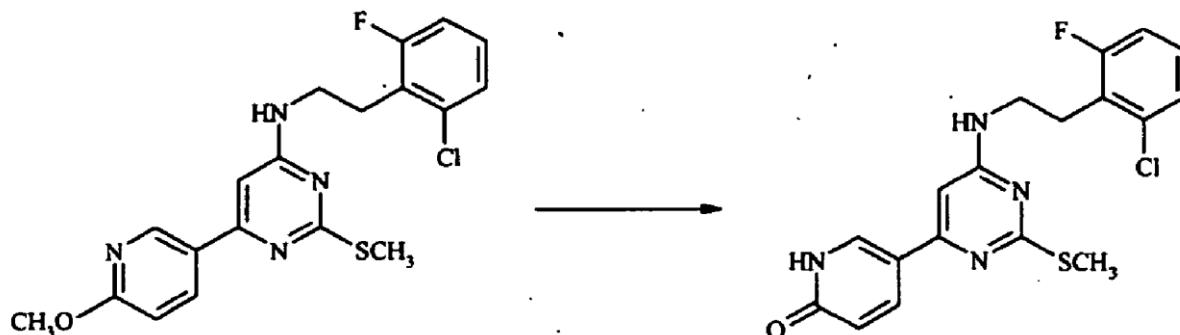
15 Ejemplo 30

[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina

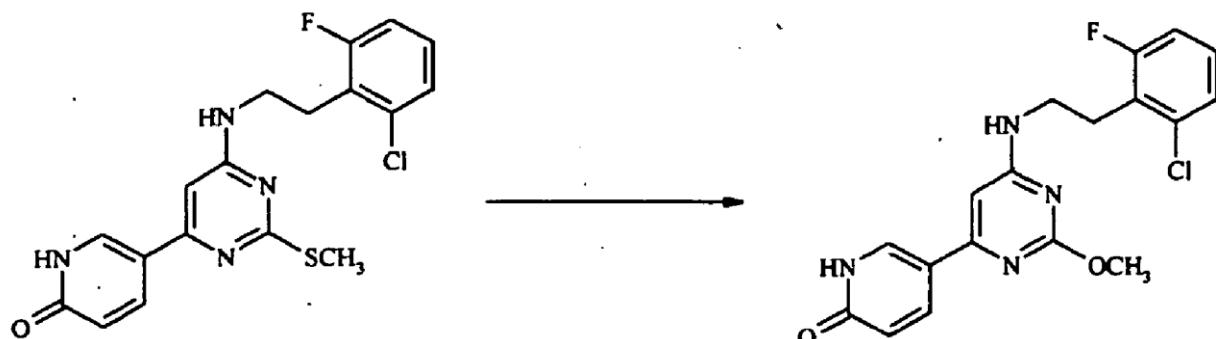


Etapa 1. Una mezcla de ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico (600 mg, 2,04 mmol, Intermedio (37), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 67, 7541, 2002), 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina [700 mg, 3,59 mmol, Intermedio (29)] y Cs₂CO₃ (2,9 g, 8,97 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (8 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (207 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas a 85 °C, la mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir 4-cloro-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metilsulfanil-pirimidina [1,1 g, Intermedio (38)] en forma de un aceite. CL/EM: $T_R = 3,72$ minutos, EM: 268 (M+H).

Etapa 2. Una mezcla de 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamina [1,02 g, 5,88 mmol, Intermedio (23)], Na₂CO₃ (1,65 g, 19,6 mmol) y 4-cloro-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metilsulfanil-pirimidina [1,05 g, 3,92 mmol, Intermedio (38)] en N-metil pirrolidina (10 ml), se calienta a 175 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice de corto recorrido eluyendo con AtOAc para producir [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina [1,5 g, Ejemplo 30]. CL/EM: $T_R = 3,37$ minutos, EM: 405 (M+H).

Ejemplo 315-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil-ethylamino]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-onaEjemplo 30Ejemplo 31

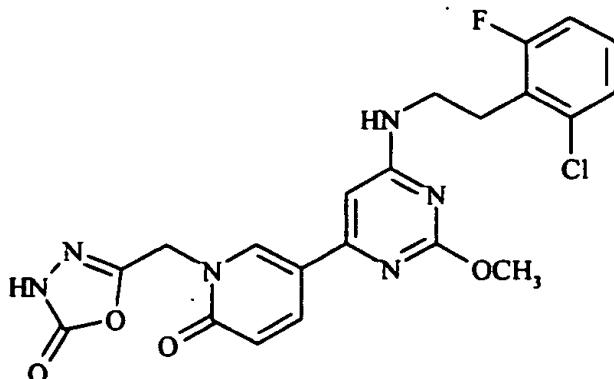
- 5 Una solución de [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethyl]-[6-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina [1,5 g, 3,7 mmol, Ejemplo 30] y ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en EtOH (95%, 30 ml) se calienta a 90 °C durante 15 horas y se concentra. El residuo se diluye con agua y el pH de la solución se ajusta a 7. El sólido resultante se filtra y se seca para producir 5-(2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethylamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona [1,1 g, 76%, Ejemplo 31]. CL/EM: $T_R = 3,12$ minutos, EM: 391 ($M+H$).

Ejemplo 3210 5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-onaEjemplo 31Ejemplo 32

- 15 A una mezcla de la 5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona anterior [1 g, 2,56 mmol, Ejemplo 31] en una mezcla de MeOH (30 ml) y DCM (20 ml) se le añade ácido 3-cloro-peroxibenzoico (a 70%, 1,32 g, 7,68 mmol). Después de 3 horas a 20 °C, una solución a 25% de metóxido sódico en MeOH (12 ml) se añade a 0 °C. Después de 1 hora más, la mezcla se concentra, se diluye con agua y se neutraliza con ácido clorhídrico 3 M (pH 7). El sólido resultante se filtra y se re-disuelve en una solución básica (pH 12). Después de acidificar a pH 3, el precipitado se filtra y se seca para dar 5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona [0,92 g, 96%, Ejemplo 32] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,23$ minutos, EM: 375 ($M+H$).

Ejemplo 33

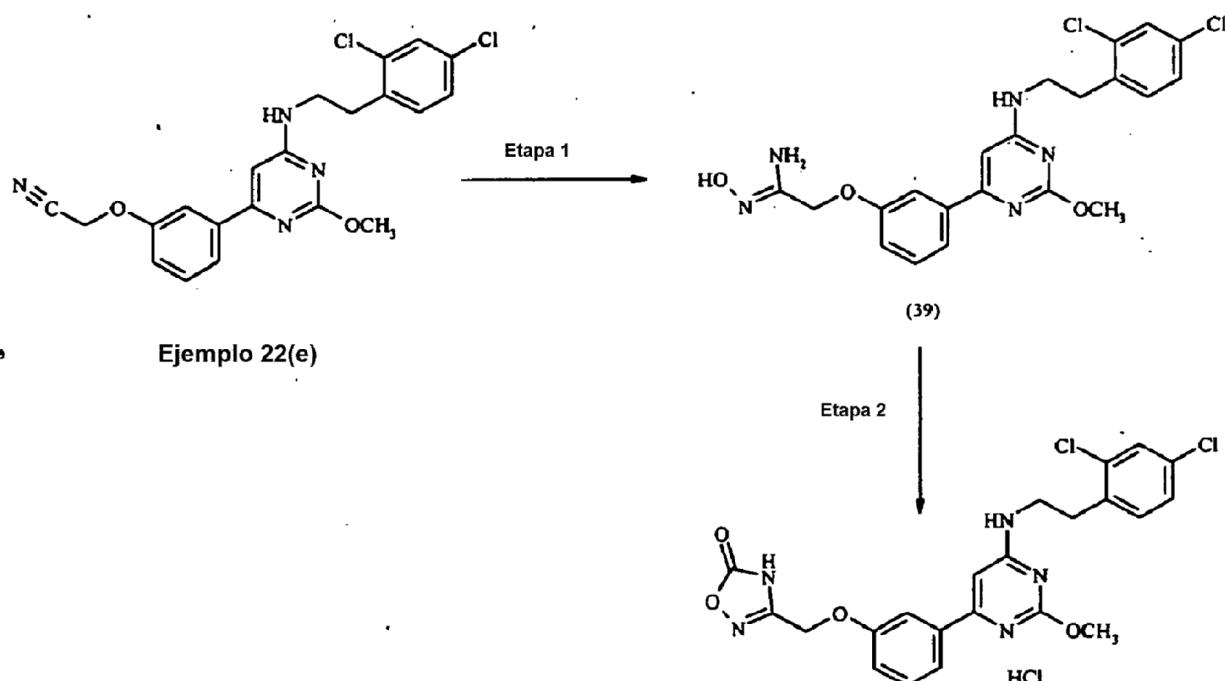
5-[6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona



- 5 Etapa 1. Una solución de éster metílico del ácido (5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético [220 mg, 0,49 mmol, Ejemplo 22(d)] en una mezcla de MeOH (5 ml) y DCM (2 ml) se trata con hidrazina hidrato (0,18 ml, 5,8 mmol). Después de 15 horas a 20 °C, la mezcla se concentra para dar hidrazida del ácido (5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético. EM: 447 (M+H). Este material se utilizó sin purificación adicional.
- 10 Etapa 2. Una mezcla de hidrazida del ácido (5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético y trietilamina (0,33 ml, 2,35 mmol) en N-metil-pirrolidina (2 ml) se añade a 1,1-carbonildiimidazol (0,29 g, 1,76 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas a 20 °C, la mezcla se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico 1 M (pH 5,5). El sólido resultante se filtra, se lava con agua/y éter y se seca para dar 5-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona [108 mg, 47%, Ejemplo 33] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,76$ minutos, EM: 473 (M+H). $Cl_{50} = 1,2$ nM
- 15

Ejemplo 34

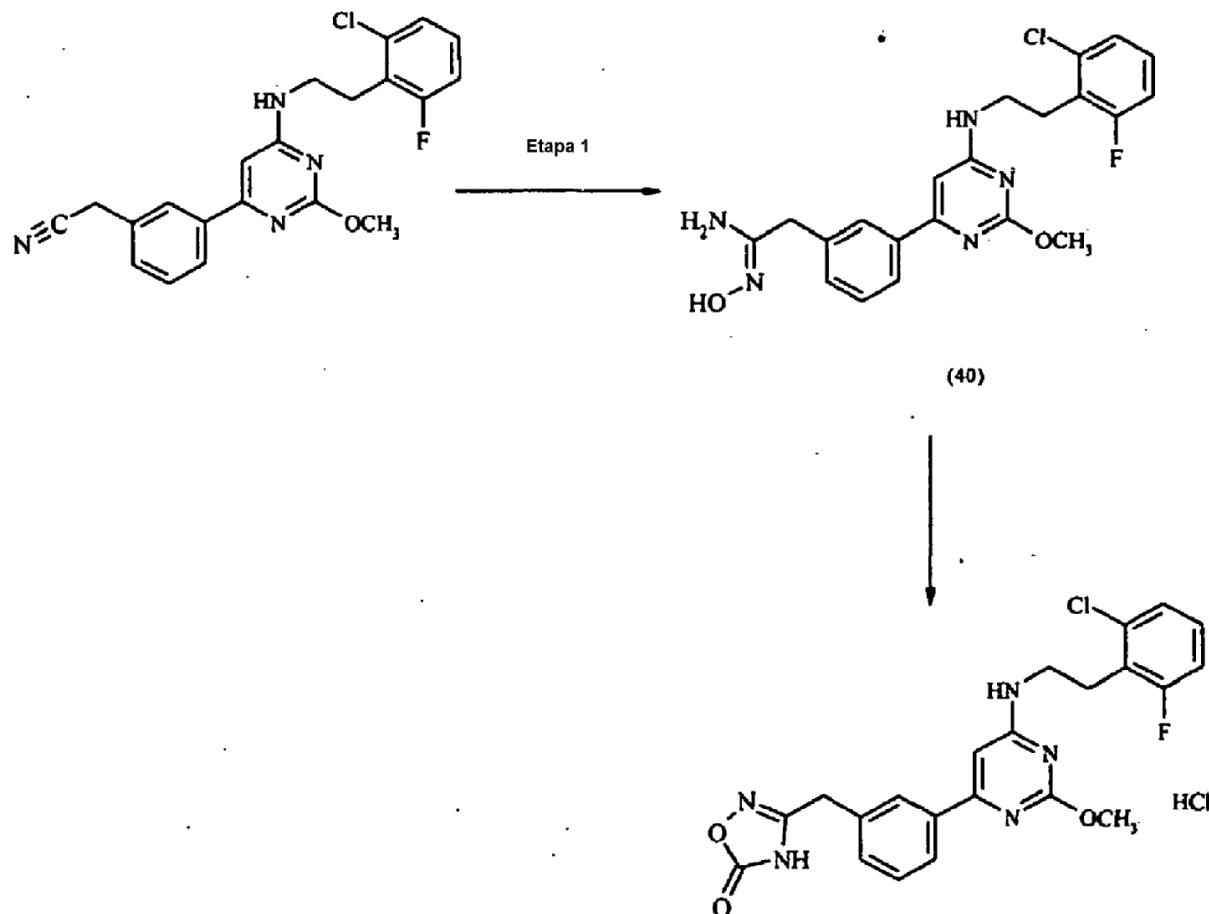
(a) Hidrocloruro de 3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoxyimeto)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Etapa 1. Una mezcla de (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi-acetonitrilo [Ejemplo 22(e)] e hidrocloruro de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmol) en MeOH (35 ml) y DCM (15 ml) se trata con una solución al 25% de metóxido sódico en MeOH (3,4 ml, 15 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas a 20 °C, la mezcla se concentra, se diluye con agua y se filtra para dar 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina [Intermedio (39)]. [EM: 462 (M+H)].

Etapa 2. Una solución de 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina [Intermedio (39)] y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,61 ml, 4,1 mmol) en N-metil-pirrolidina (2 ml) se trata con 1,1-carbonildiimidazol (0,5 g, 3,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 horas a 20 °C, la mezcla de reacción se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico 1 M (pH 3,0) y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir 3-(3-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, que se trata con cloruro de hidrógeno saturado en acetato de etilo liofilizado para proporcionar hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-1-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona [200 mg, Ejemplo 34(a)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,73$ minutos, EM: 488 (M+H).

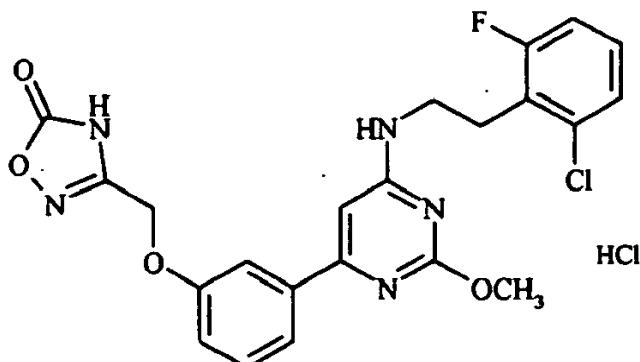
15 (b) Hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



Ejemplo 34(b)

Procediendo de manera similar al Ejemplo 34(a) anterior pero: (i) sustituyendo (3-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo por (3-{2-metoxi-6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo en la Etapa 1 y realizando la reacción a temperatura ambiente durante 2 días (conversión de 40%) para dar 2-(3-{6-[2-cloro-6-fluorofenil]-etilamino}-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenil)-N-hidroxi-acetamidina [Intermedio (40), EM: 430 (M+H)]; y (ii) sustituyendo 2-(3-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina por 2-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxipirimidin-4-il}-fenil)-N-hidroxi-acetamidina [Intermedio (40)] en la Etapa 2, se prepara hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona [Ejemplo 34(b)]. CL/EM: $T_R = 2,32$ minutos, EM: 456 (M+H). $\text{CI}_{50} = 1 \text{ nM}$

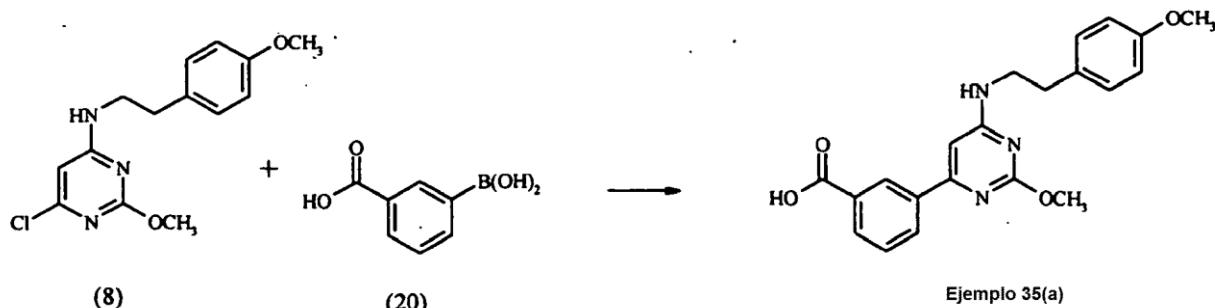
(c) Hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



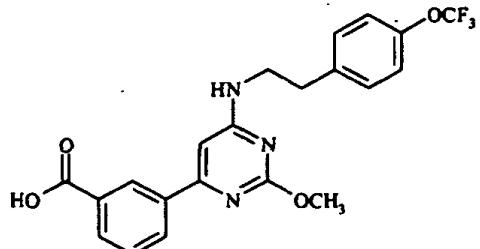
Procediendo de manera similar al Ejemplo 34(a) anterior pero: (i) sustituyendo el (3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoxi)-acetonitrilo por (3-(6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoxi)-acetonitrilo [164 mg, Ejemplo 22(f)] se prepara 2-(3-(6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina (166 mg, 94%), (ii) sustituyendo la 2-(3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina por 2-(3-(6-[2-(2-cloro-6-fluorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoxi)-N-hidroxi-acetamidina y (iii) sometiendo el producto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 7% en DCM se prepara hidrocloruro de 3-(3-(6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoximetil)-4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona [Ejemplo 34(c)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,4$ minutos, EM: 472 (M+H). RMN 1H (300 MHz, $(CD_3)_2SO$): δ 12,82 (1H, s a), 7,18-7,55 (7H, m), 6,6 (1H, s), 5,18 (2H, s), 4 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,08 (2H, m). $Cl_{50} = 0,3$ μM

Ejemplo 35

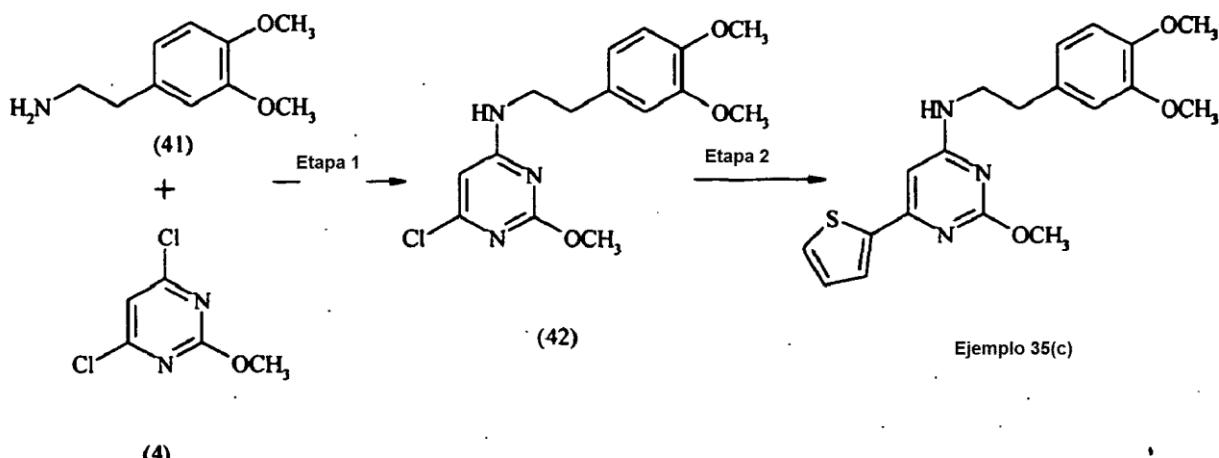
15 (a) Ácido 3-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-benzoico



20 Se burbujea argón a través de una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [300 mg, 1,02 mmol, Intermedio (8)], ácido 3-carboxifenilboónico [339 mg, 2,04 mmol, Intermedio (20)] y Cs_2CO_3 (1,66 g, 5,1 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (8 ml) y agua (2 ml) durante un periodo de 5 minutos. A esta mezcla se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (59 mg, 0,051 mmol) y el recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Despues de agitar durante 17 horas, la mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se acidifica a pH 6 con ácido clorhídrico a 10% y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos de la solución ácida se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 3-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino-pirimidin-4-il]-benzoico [350 mg, 90,4%, Ejemplo 35(a)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,69$ minutos, EM: 380 ($M+H$). RMN ^1H [($\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 8,52 (1H, s), 8,28 (3H, m), 8 (2H, m), 7,61 (2H, t, $J = 0,027$ Hz), 7,47 (1H, m), 7,17 (2H, d, $J = 0,027$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 0,027$ Hz), 6,69 (1H, s), 3,89 (3H, s), 3,71 (3H, s), 2,8 (2H, t, $J = 0,024$ Hz).

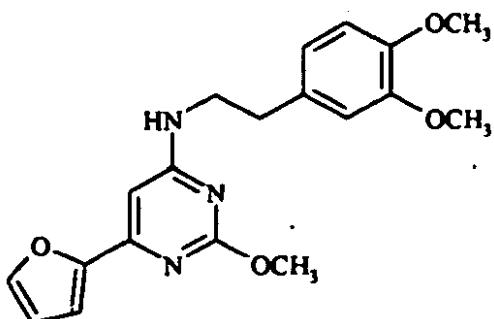
(b) Ácido 3-12-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo la (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina [503 mg, 1,45 mmol, Intermedio (13)] y recristalizando en EtOH, se prepara ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [95 mg, 15%, Ejemplo 35(b)]. CL/EM: $T_R = 2,93$ minutos, EM: 434 ($M+H$).

(c) [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il]amina

10 Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamina [Intermedio (41)] se prepara (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [Intermedio (42)].

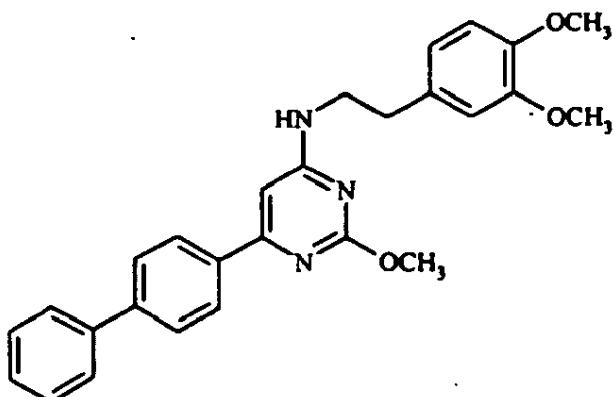
15 Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero (i) sustituyendo la (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [132 mg, 0,41 mmol, Intermedio (42)], (ii) sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 2-tiofeno-borónico (63 mg, 0,49 mmol) y (iii) sometiendo el producto de reacción bruto a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 30% en heptano, se prepara [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il]amina [9,1 mg, 6%, Ejemplo 35(c)]. CL/EM: $T_R = 2,56$ minutos, EM: 372 ($M+H$).

(d) [2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-[6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina

20 Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 35(a) pero (i) sustituyendo (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [100 mg, Intermedio (42)], y (ii) sustituyendo ácido 3-carboxifenilborónico por ácido 2-furanborónico (69 mg), y (iii) sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con gradiente

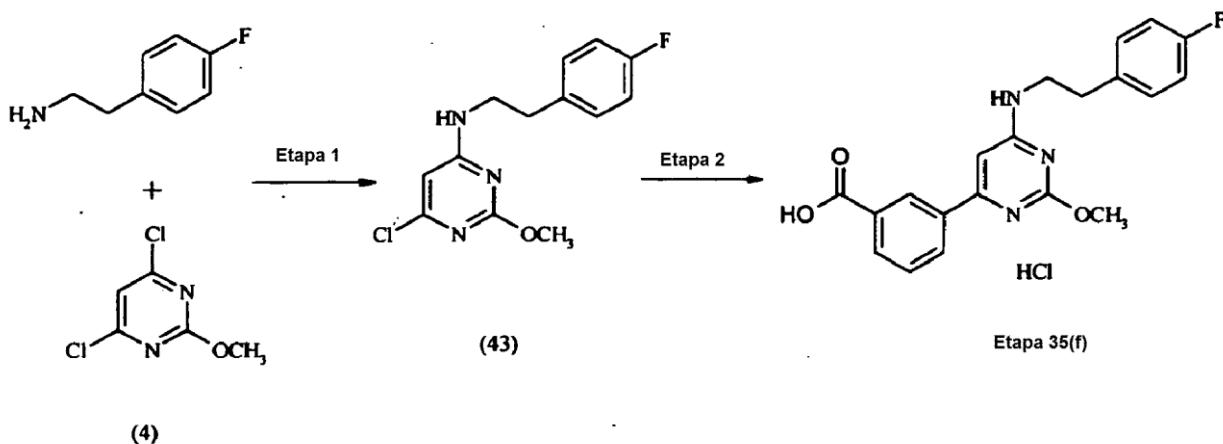
de EtOAc de 0 a 30% en heptano, se prepara [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina [32,4 mg, 30%, Ejemplo 35(d)]. CL/EM: $T_R = 2,18$ minutos, EM: 356 (M+H). $Cl_{50} = 256$ nM

(e) (6-Bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina



- 5 Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 35(a) pero (i) sustituyendo (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [100 mg, Intermedio (42)], y (ii) sustituyendo ácido 3-carboxifenilborónico por ácido 4-bifenilborónico (122 mg), y (iii) sometiendo el producto de reacción en bruto a cromatografía ultrarrápida sobre sílice (10 g), eluyendo con gradiente de EtOAc de 20 a 60% en heptano, se prepara (6-bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil-amina [79,7 mg, 58,6%, Ejemplo 35(e)]. CL/EM: $T_R = 3,05$ minutos, EM: 442 (M+H). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (1H, d, $J = 0,027$ Hz), 8,09 (2H, d, $J = 0,027$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 0,027$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 0,027$ Hz), 7,68 (9H, m), 7,45 (4H, m), 6,84 (1H, t, $J = 0,027$ Hz), 6,79 (2H, m), 6,44 (1H, s), 4,93 (1H, s), 4,77 (1H, s), 4,07 (3H, s), 3,9 (6H, s), 3,72 (2H, m), 2,94 (2H, t, $J = 0,022$ Hz). $Cl_{50} = 369$ nM
- 10

(f) Hidrocloruro del ácido 3-[6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico

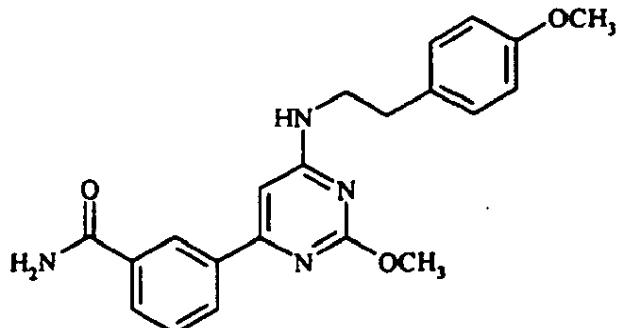


15

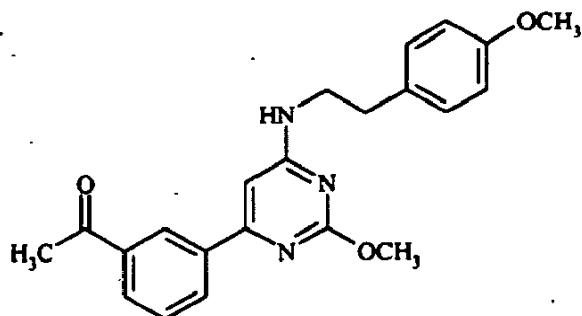
Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(4-fluoro-fenil)-etilamina, se prepara (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina [Intermedio (43)]. CL/EM: $T_R = 3,22$ minutos, EM: 282 (M+H).

20

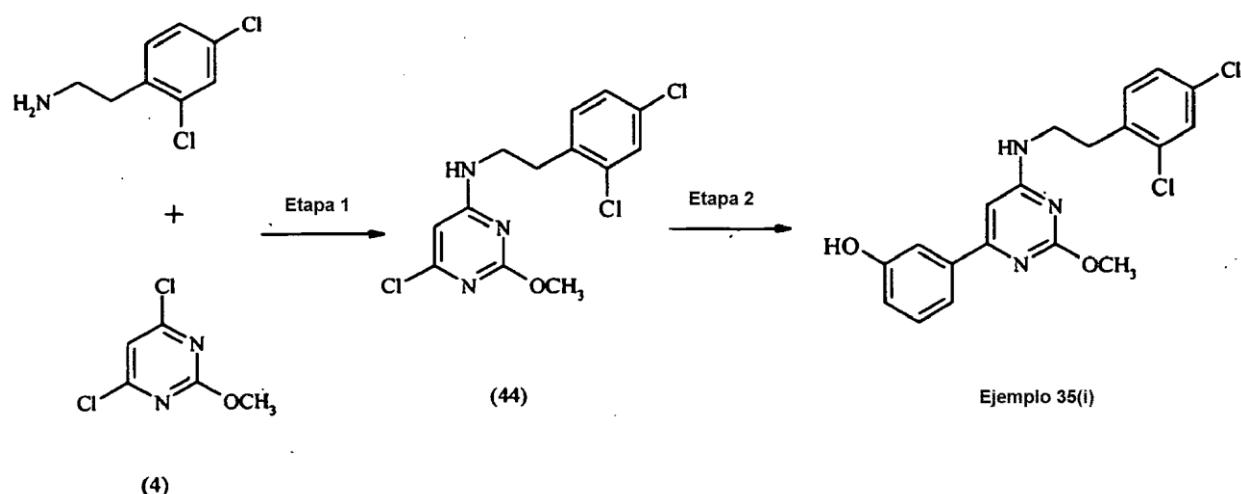
Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero (i) sustituyendo la (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amina [132 mg, 0,41 mmol, Intermedio (43)] y (ii) tratando el producto con cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, se prepara hidrocloruro del ácido 3-[6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [54 mg, 16,5%, Ejemplo 35(f)]. CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos, EM: 368 (M+H).

(g) 3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido (3-aminocarbonilfenil)borónico, se prepara 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [Ejemplo 35(g)].

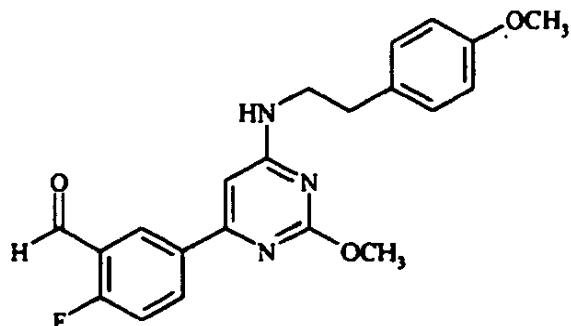
(h) 1-(3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 3-acetilfenilborónico, se prepara 1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona [Ejemplo 35(h)]. CL/EM: $T_R = 2,57$ minutos, EM: 378 ($M+H$). $Cl_{50} = 5$ nM

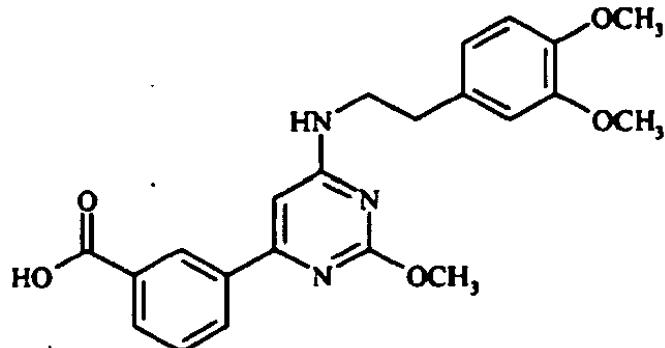
(i) 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol

Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina, se prepara (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil-etyl)-amina] [Intermedio (44)].

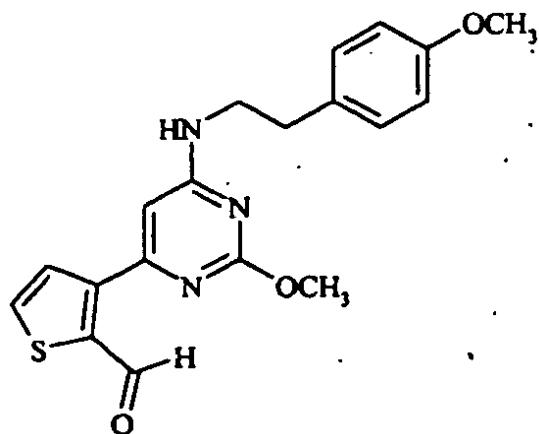
Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero (i) sustituyendo la (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-amina [Intermedio (44)] y (ii) el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 3-hidroxifenilborónico, se prepara 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [Ejemplo 35(i)]. CL/EM: $T_R = 2,57$ minutos, EM: 390 ($M+H$).

(j) 2-Fluoro-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehido

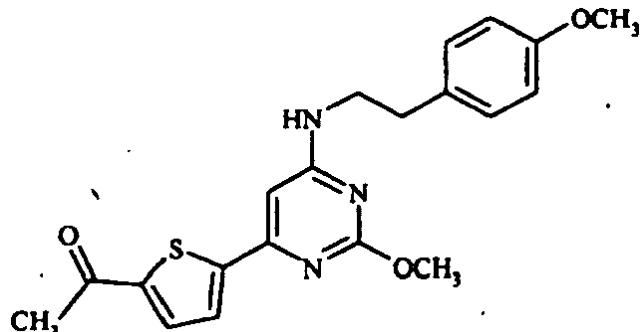
Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 4-fluoro-3-formilbencenoborónico, se prepara 2-fluoro-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehido [Ejemplo 35(j)]. CL/EM: $T_R = 2,77$ minutos, EM: 382 (M+H).

(k) Ácido 3-[6-[3,4-dimetoxi-fenil]-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico

Procediendo de una manera similar al anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina, se prepara ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [Ejemplo 35(k)]. CL/EM: $T_R = 2,39$ minutos, EM: 410 (M+H).

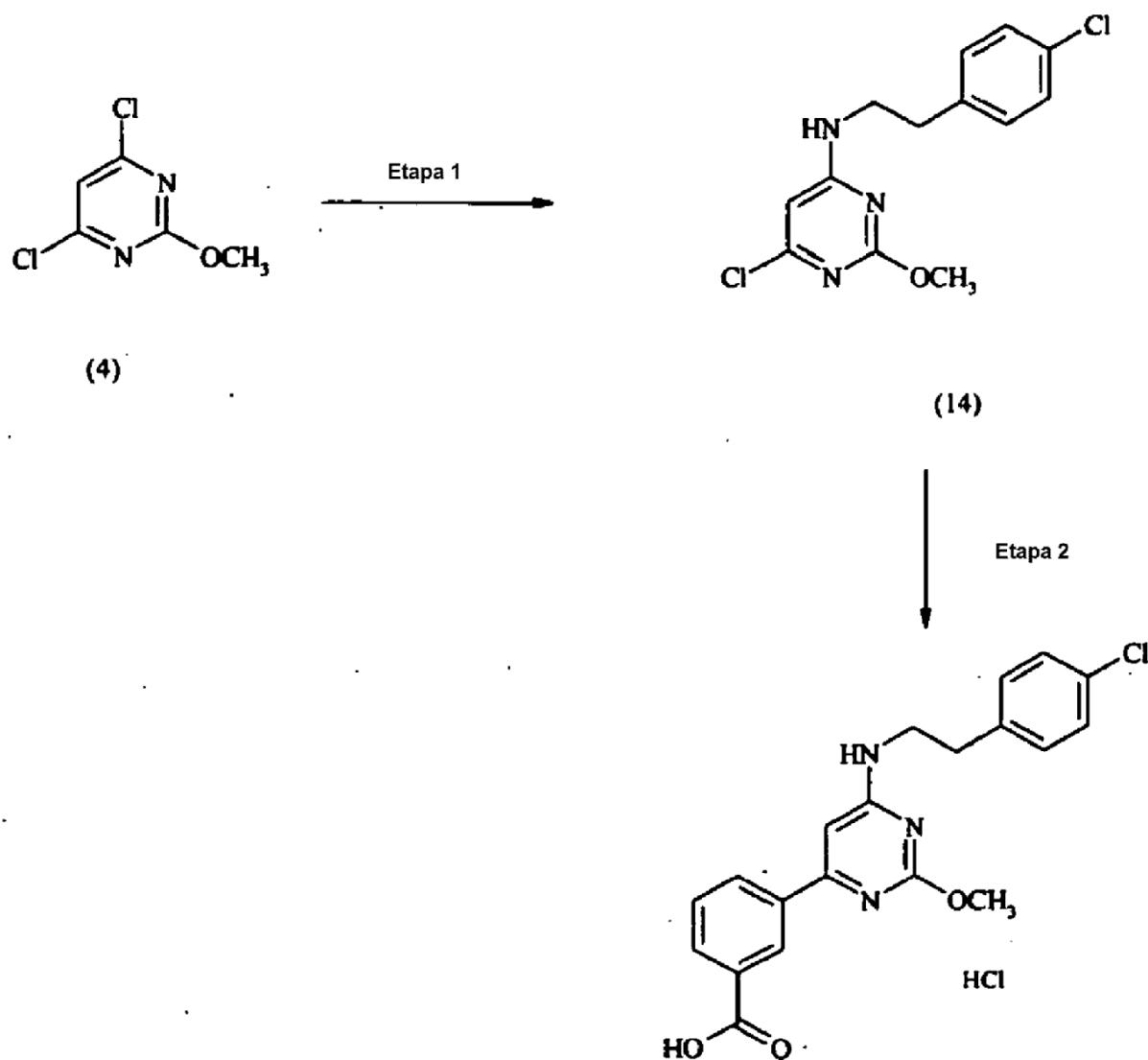
(l) 3-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbaldehido

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 2-formil-3-tiofeno borónico (797 mg), se prepara 3-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbaldehido [450 mg (36%, Ejemplo 35(l))]. CL/EM: $T_R = 7,42$ minutos. EM: 370 (M+H).

(m) 1-(5-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo el ácido 3-carboxifenil-borónico por ácido 5-acetyl-2-tiofenoborónico, se prepara 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona [200 mg, 51%, Ejemplo 35(m)]. $\text{Cl}_{50} = 3,8 \text{ nM}$

5

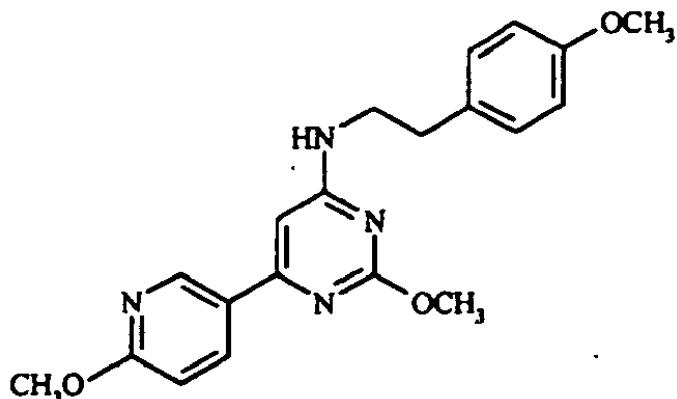
(n) Hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico

Ejemplo 35(n)

5 Etapa 1. Una solución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [0,7 g, Intermedio (4)], 2-(4-clorofenil)-etilamina (0,66 g) y bicarbonato sódico (0,88g) en EtOH (25 ml) se calienta a 80 °C durante tres horas, se vierte en agua (400 ml) y el sólido se filtra y se seca al aire, proporcionando (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-clorofenil)-etil]amina [1,1 g, Intermedio (14)]. EM: 299 (M+H). RMN ¹H [(CD₃)₂SO]: δ 8 (2H, d, J = 3 Hz); 7,4 (2H, d, J = 3 Hz); 6,05 (1H, s), 4 (3H, s); 3,6-3,7 (2H, m), 2,95 (2H, t).

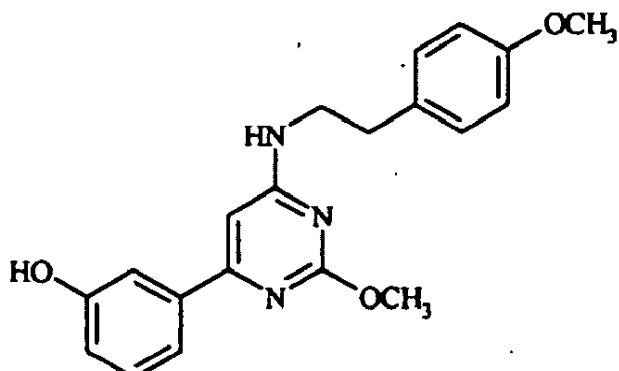
10 Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(a) pero sustituyendo la (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por 6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-clorofenil)-etil]amina [Intermedio (14)] y tratando el producto de reacción con 1,2 equivalentes de cloruro de hidrógeno en éter (1 M) seguido de evaporación y trituración con éter, se prepara hidrocloruro del ácido 3-(6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxipirimidin-4-il)-benzoico [1,1 g, Ejemplo 35(n)] en forma de un sólido. EM: 384 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,5 (1H, s); 8 (2H, d, J = 5,1 Hz); 7,9 (1H, m), 7,6 (1H, t), 7,2-7,4 (4H, m), 6,6 (1H, s), 3,95 (3H, s); 3,7 (2H, t), 3 (2H, t). Cl₅₀ = 0,6 nM

(o) [2-Metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

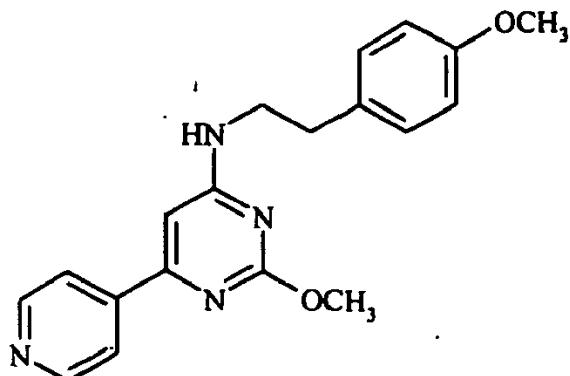


15 Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (600 mg, 2,04 mmol), ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico (469 mg, 3,06 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 2002, 67, 7541) y Cs₂CO₃ (1,66 g, 5,11 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (8 ml) y agua (2 ml), a temperatura ambiente, se desgasifica con gas argón durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (118 mg, 0,1 mmol). La mezcla se calienta a 85 °C durante 5 horas, se diluye con agua (50 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc y heptano (1:1, v/v), produciendo [2-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [0,75 g, 100%, Ejemplo 35(o)] en forma de un aceite. CL/EM: T_R = 2,74 minutos, EM: 367 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,3 (1H, s), 4,95 (1H, s a), 4,03 (3H, s), 4,02 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,72-3,63 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,9 Hz). Cl₅₀ = 1,7 nM

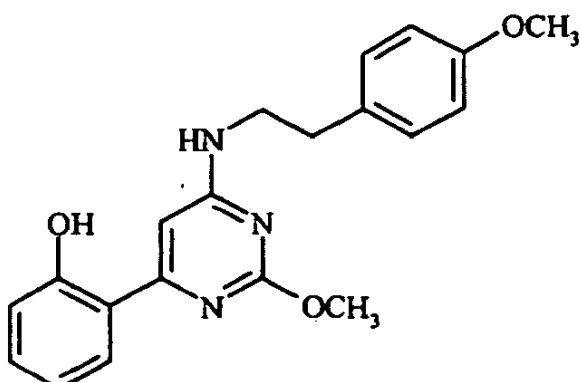
(p) 3-(2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-fenol



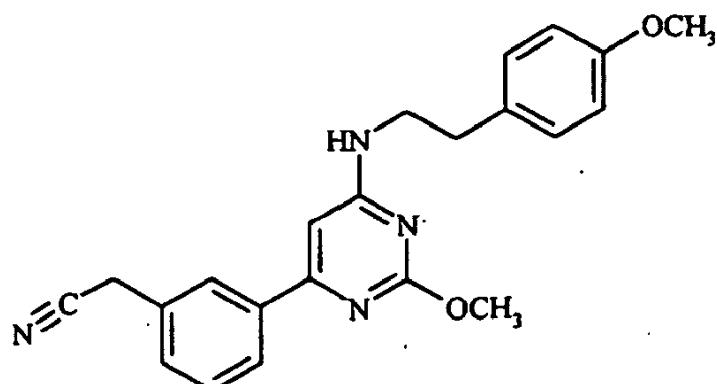
30 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-hidroxi-fenil-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto de reacción bruto a filtración sobre sílice de corto recorrido, se prepara 3-(2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-fenol [1,1 g, Ejemplo 35(p)].

(q) [2-(4-Metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 4-piridil-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM (5:95, v/v), se prepara [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina [129 mg, Ejemplo 35(q)]. CL/EM: $T_R = 2,35$ minutos, EM: 337 ($M+H$). $Cl_{50} = 8$ nM

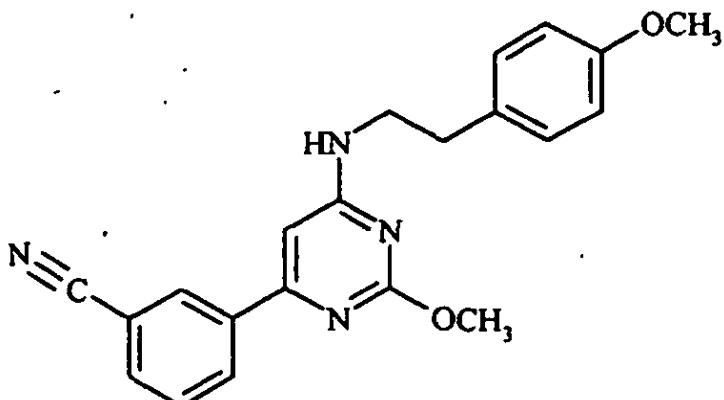
(r) 2-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol disponible en el mercado y triturando el producto de reacción bruto con éter, se prepara 2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxifenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol (143 mg, Ejemplo 35(r)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 3,08$ minutos, EM: 352 ($M+H$). $Cl_{50} = 17$ nM

(s) (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por pinacol éster del ácido (3-cianometil-fenil)-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc al 60% en heptano, se prepara (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo [350 mg, Ejemplo 35(s)]. CL/EM: $T_R = 2,48$ minutos, EM: 375 ($M+H$). $Cl_{50} = 6$ nM

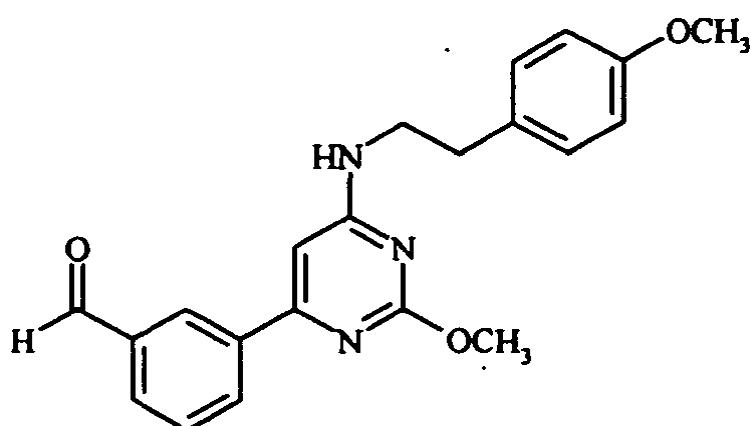
(t) 3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo



Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-ciano-fenil-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc al 40% en heptano, se prepara 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo [220 mg, Ejemplo 35(t)]. CL/EM: $T_R = 3,15$ minutos, EM: 361 (M+H). $Cl_{50} = 0,9$ nM

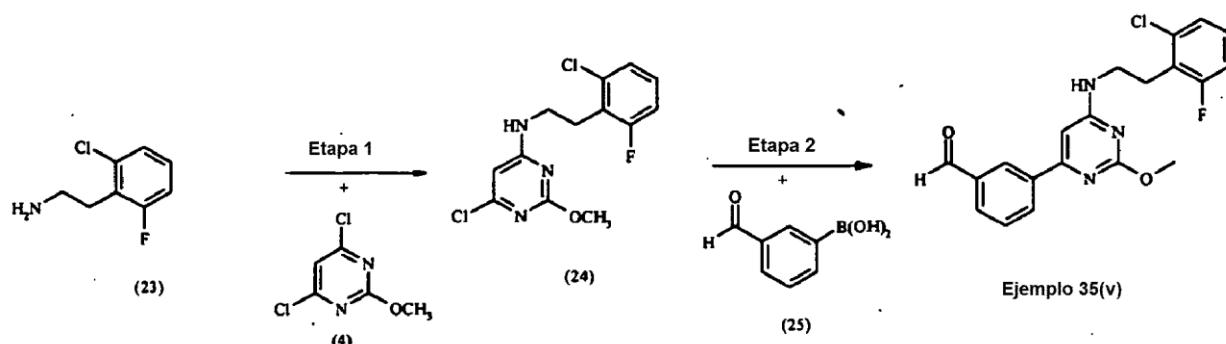
5

(u) 3-{2-Metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído



10 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-formil-fenil-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de EtOAc al 460% en heptano, se prepara 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [12,4 mg, Ejemplo 35(u)]. CL/EM: $T_R = 3,05$ minutos, EM: 364 (M+H).

(v) 3-{6-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehído

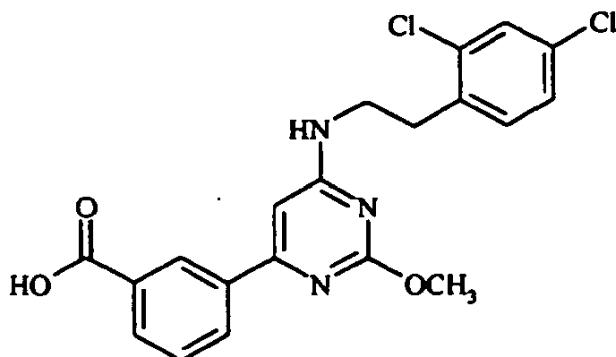


15

Etapa 1. Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 1, etapa 3, pero usando 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina [3,1 g, Intermedio (4)], 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamina (1,84 g, Intermedio (23)] y bicarbonato sódico (2,02 g), se prepara (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethyl]amina [3,2 g, Intermedio (24)] en forma de un sólido blanco. CL/EM: $T_R = 3,63$ minutos, EM: 317 (M+H).

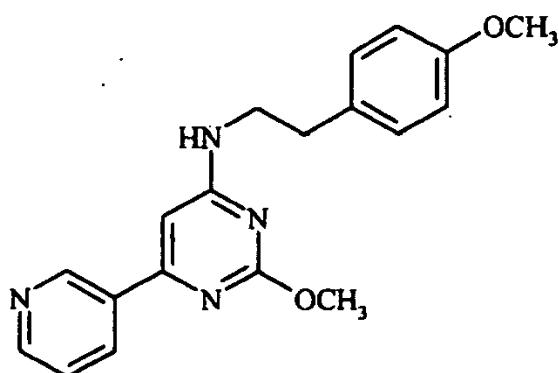
5 Etapa 2. Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-formil-fenil-borónico disponible en el mercado [Intermedio (25)] y la (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethyl]-amina [2 g, Intermedio (24) preparada en la etapa 1], se prepara 3-[6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzaldehído [2,76 g, Ejemplo 35(v)]. CL/EM: $T_R = 3,2$ minutos, EM: 386 (M+H). $Cl_{50} = 3,6$ nM

(w) Ácido 3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico



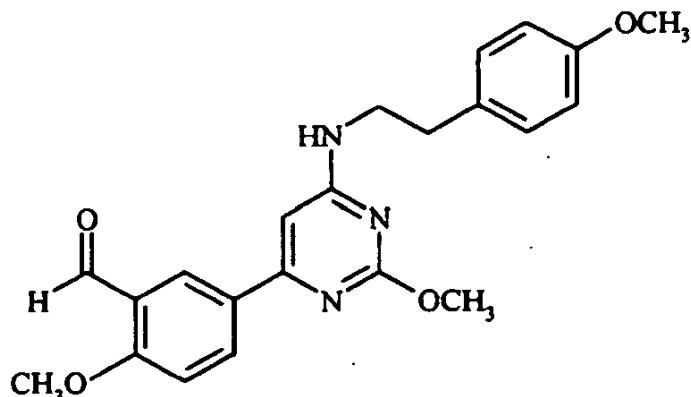
10 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-carboxi-fenil-borónico disponible en el mercado y la (6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ethyl]-amina [2 g, Intermedio (44)] y extrayendo la mezcla de reacción bruta, ajustada a pH 2, con EtOAc, se prepara ácido 3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-ethylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [2,5 g, Ejemplo 35(w)]. $Cl_{50} = 0,3$ nM

(x) [2-Metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina



15 Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico por ácido 3-piridil-borónico disponible en el mercado y sometiendo el producto bruto a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM, se prepara [2-metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-ethyl]-amina [45 mg, Ejemplo 35(x)]. CL/EM: $T_R = 2,33$ minutos, EM: 337 (M+H). $Cl_{50} = 10$ nM

(y) 2-Metoxi-5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-ethylamino]-pirimidin-4-il]-benzaldehído

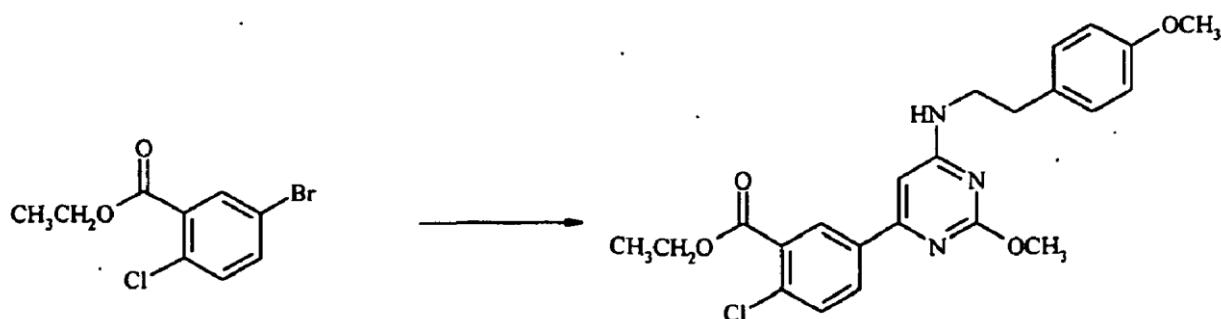


20

Procediendo de manera similar a la anterior en el Ejemplo 35(o) pero sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridil-

borónico por ácido 3-formil-4-metoxi-borónico disponible en el mercado y triturando el producto con éter, se prepara 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [780 mg, Ejemplo 35(y)]. CL/EM: $T_R = 2,55$ minutos, EM: 394 (M+H).

(z) Éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico



Ejemplo 35(z)

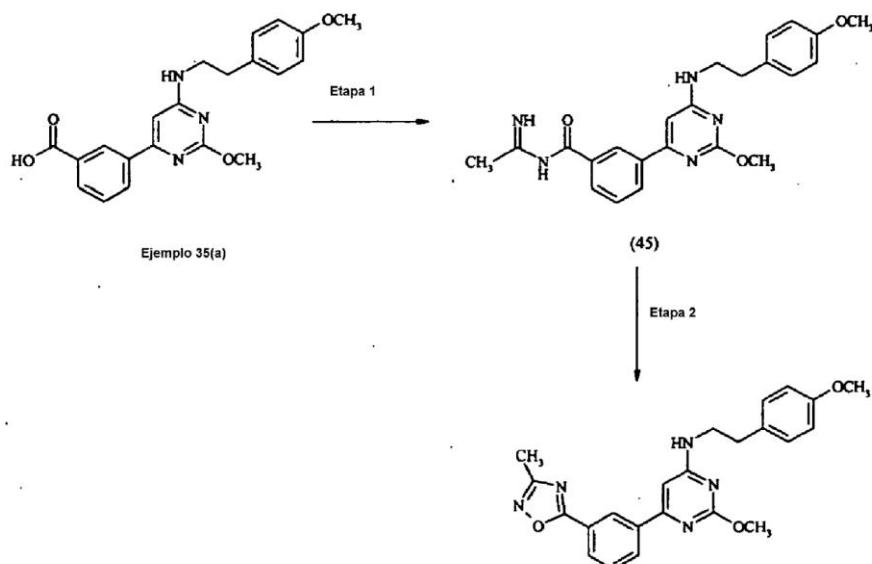
5

Etapa 1. En una atmósfera de nitrógeno, un matraz de fondo redondo de 50 ml se carga con bis(pinacolato)diborano (1,16 g, 4,55 mmol), acetato potásico (1,11 g, 11,4 mmol) y éster etílico del ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico (1 g, 3,79 mmol). Después de burbujejar nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos, se añade aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio DCM [PdCl₂(dppf), 93 mg, 0,11 mmol]. La mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 2 horas, se enfriá a temperatura ambiente y se vierte en EtOAc (50 ml). Esta mezcla se lava con agua, con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra para dar éster etílico del ácido 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico [CLEM: $T_R = 5,1$ minutos, EM: 311 (M+H)] y el producto secundario dimerizado, éster dietílico del ácido 4,3'-dcloro-bifenil-3,4'-dicarboxílico en una relación 2:1 (total 0,65 g). La mezcla bruta se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 35(o) anterior pero sustituyendo el éster etílico del ácido 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico bruto, preparado en la etapa 1 anterior, por ácido 2-metoxi-5-piridil-borónico y realizando la filtración sobre gel de sílice de corto recorrido sobre el producto bruto, se prepara éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico [0,21 g, Ejemplo 35(z)]. CL/EM: $T_R = 3,28$ minutos, EM: 442 (M+H). Cl₅₀ = 32 nM

20 **Ejemplo 36**

{2-Metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



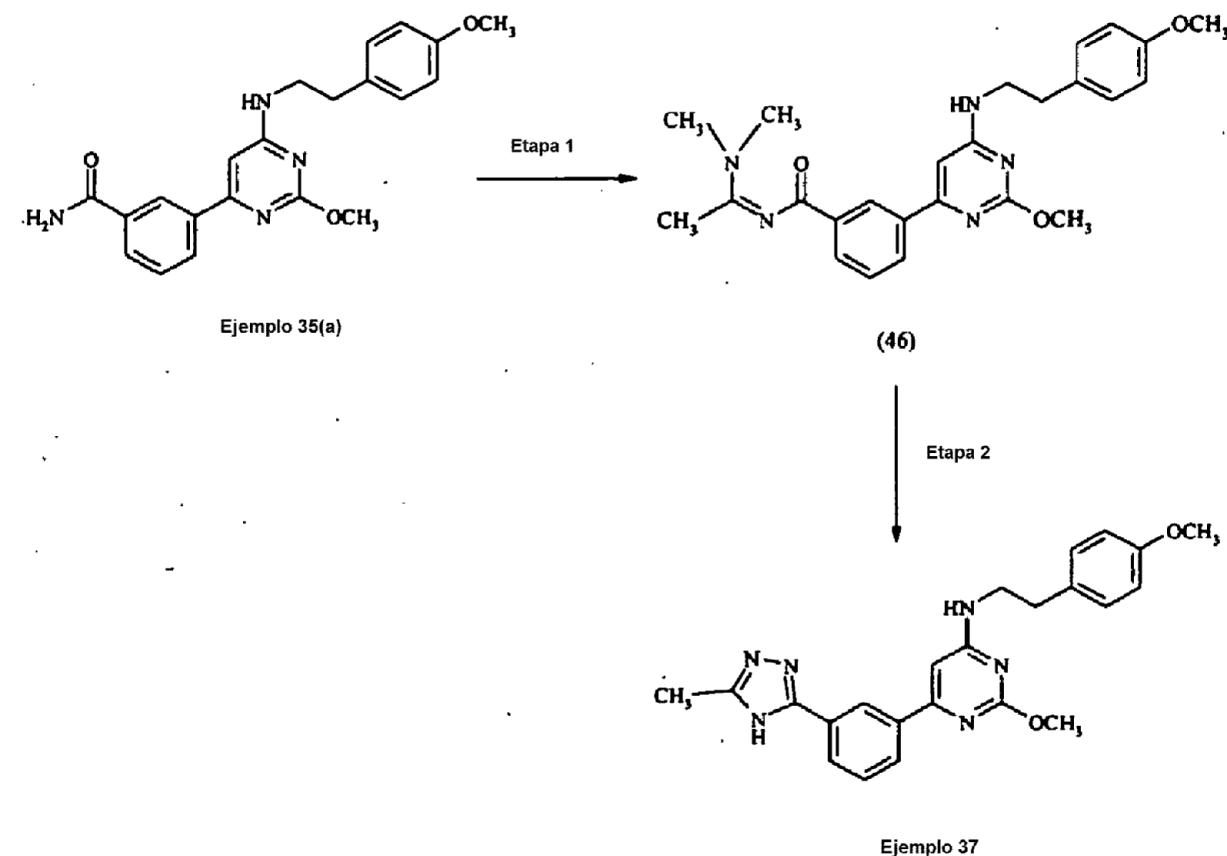
Ejemplo 36

Etapa 1. A una solución de ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico (200 mg, 0,53 mmol, Ejemplo 35(a)] en dimetilformamida (1,75 ml) se le añade diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,33 mmol) seguido de TBTO (205 mg, 0,64 mmol). La solución se agita durante 15 minutos antes de añadir oxima de acetamida (59 mg, 0,8 mmol). Despues de 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para proporcionar N-(1-iminoetil)-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [60 mg, 69%, Intermedio (45)].

Etapa 2. Una solución de N-(1-iminoetil)-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [160 mg, 0,367 mmol, Intermedio (45)] en THF(2 ml) se irradia dos veces en un microondas a 140 °C durante 4 minutos. La mezcla de reacción se absorbe sobre gel de sílice y se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (9 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 50% en heptano, para producir {2-metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [41 mg, 27%, Ejemplo 36]. CL/EM: $T_R = 2,9$ minutos, EM: 418 (M+H). RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, s), 8,26 (1H, dt, $J = 0,027, 0,0044$ Hz), 8,15 (1H, dt, $J = 0,027, 0,0044$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 0,026$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 0,029$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 0,029$ Hz), 6,43 (1H, s), 4,94 (1H, s), 4,04 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,69 (2H, m), 2,9 (2H, t, $J = 0,022$ Hz), 2,49 (3H, s). Cl₅₀ = 2,6 nM

Ejemplo 37

{2-Metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

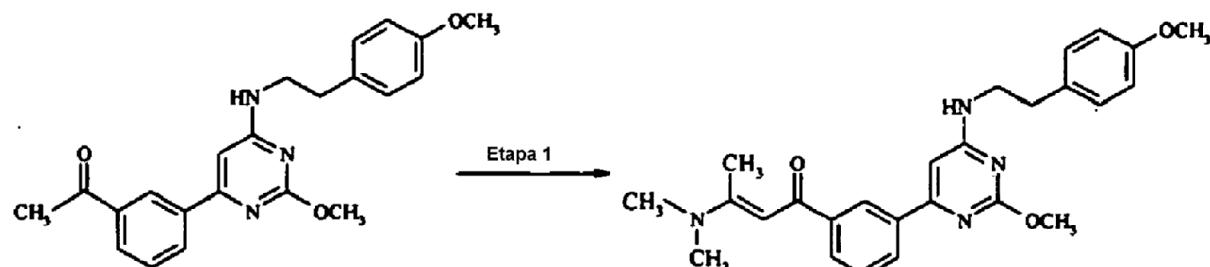


- 20 Etapa 1. Una mezcla de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [50 mg, 0,132 mmol, Ejemplo 35(g)] y dimetilacetamida dimetilacetal (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calienta a 110 °C durante 45 minutos. La mezcla se concentra mediante un evaporador rotatorio para proporcionar N-(1-dimetilamino-etylidoen)-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [Intermedio (46)] con un rendimiento cuantitativo.
- 25 Etapa 2. Una solución de N-(1-dimetilamino-etyliden)-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida [0,132 mmol, Intermedio (46)] e hidrato de hidrazina (15 µl, 0,48 mmol) en ácido acético (1 ml) se calienta a 90 °C. Despues de agitar durante 30 minutos, se retira del calor, se inactiva con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio. El aceite resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 40% en heptano

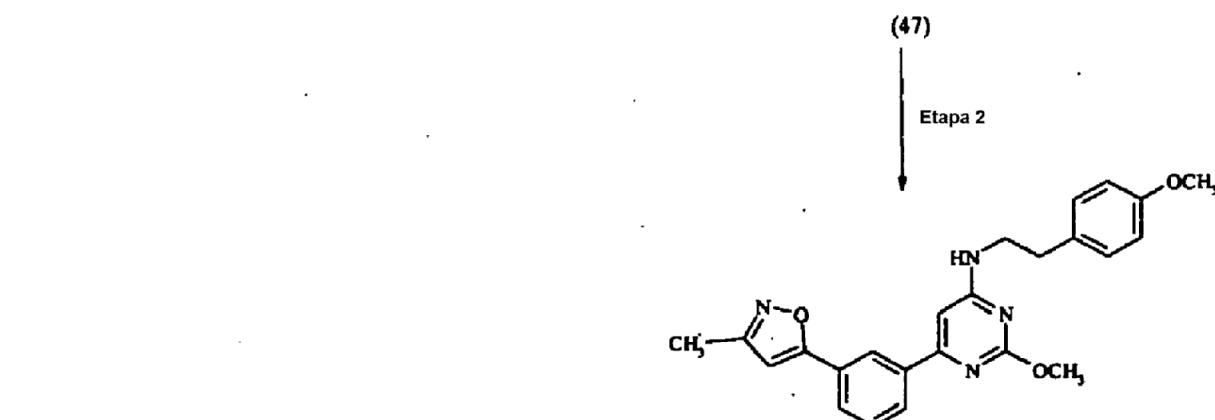
para producir {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [38 mg, 69%, Ejemplo 37]. CL/EM: $T_R = 2,59$ minutos EM: 417 ($M+H$). $Cl_{50} = 3,7$ nM

Ejemplo 38

{2-Metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



Ejemplo 35(b)



Ejemplo 38

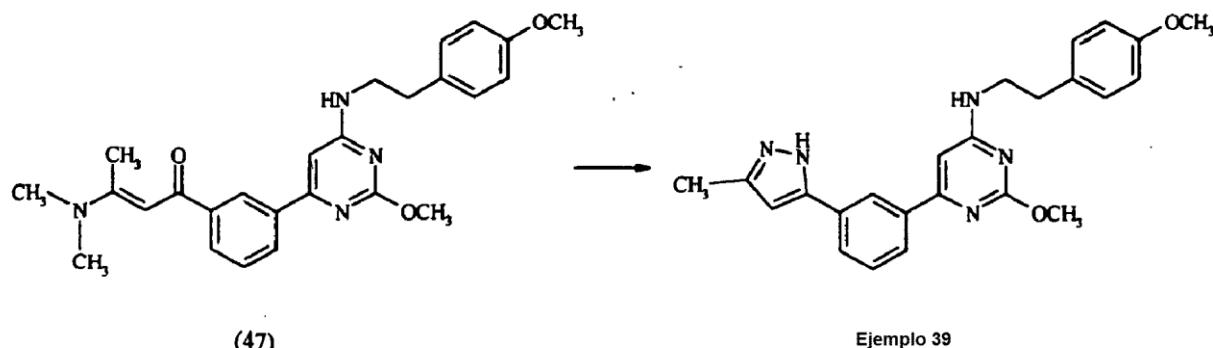
5

Etapa 1. Una mezcla de 1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona [125 mg, 0,33 mmol, Ejemplo 35(h)] y dimetilacetamida dimetilacetal (2 ml) en un matraz de fondo redondo se calienta a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se trata con agua (20 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para proporcionar 3-dimetilamino-1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-but-2-en-1-ona [Intermedio (47)] con un rendimiento cuantitativo.

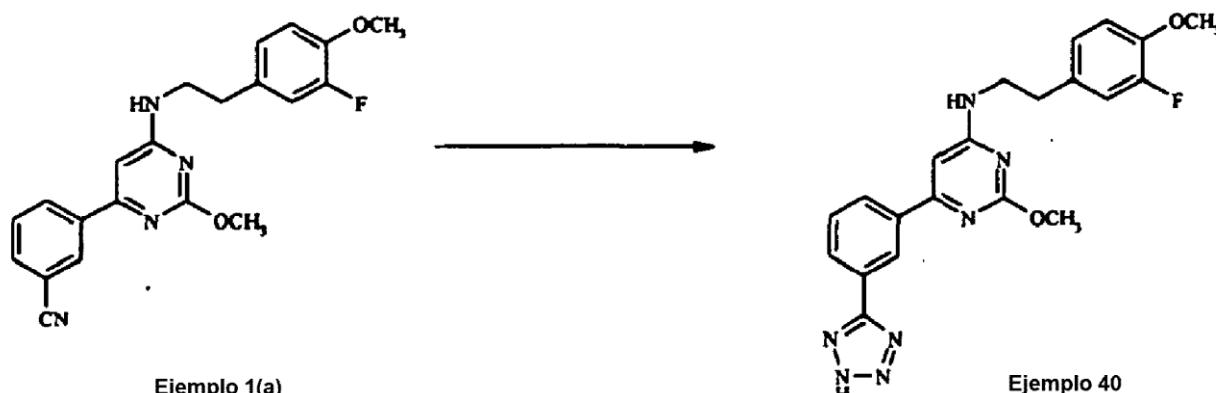
10

Etapa 2. En un tubo cerrado herméticamente se combinan 3-dimetilamino-1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-but-2-en-1-ona [60 mg, 0,134 mmol, Intermedio (47)], hidroxilamina hidrato (40 mg) y EtOH (3 ml). La mezcla se calienta a 95 °C con agitación durante 6 horas y se concentra. El aceite resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40% en heptano para producir {2-metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [56 mg, 100%, Ejemplo 38] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,82$ minutos, EM: 417 ($M+H$). $Cl_{50} = 6$ nM

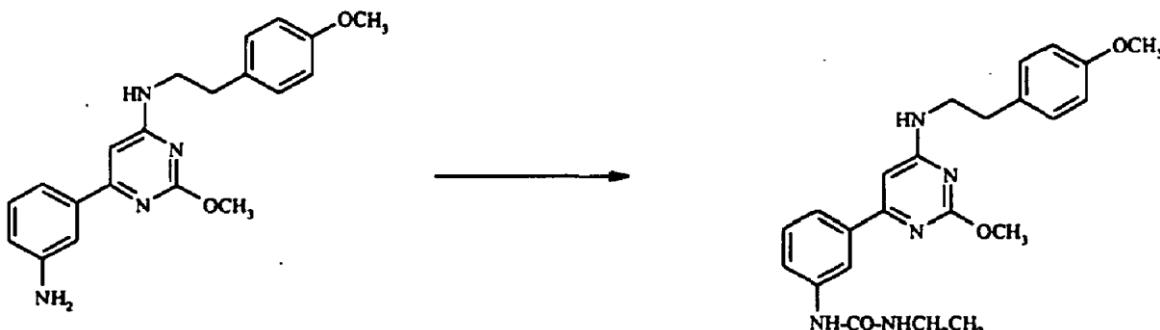
15

Ejemplo 39[2-Metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

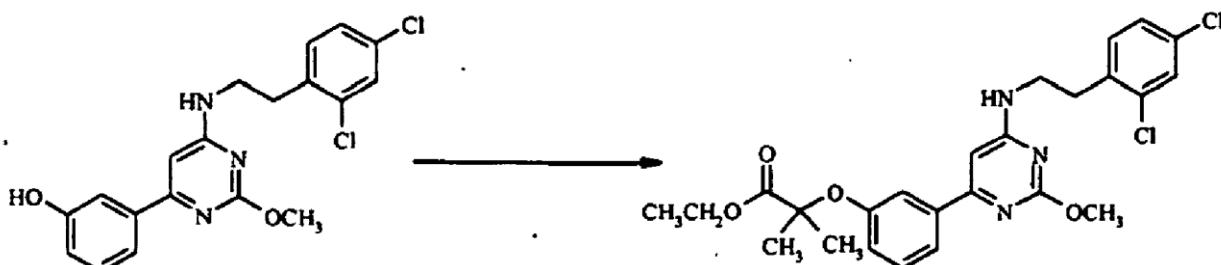
- 5 En un tubo cerrado herméticamente se combinan 3-dimetilamino-1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-but-2-en-1-ona [147 mg, 0,33 mmol, Intermedio (47) preparada como se ha descrito en el Ejemplo 38, Etapa 1], hidrazina hidrato (200 μ l) y EtOH (3 ml). La mezcla se calienta a 85 °C y se agita durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra para proporcionar un aceite que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 20 al 60% en heptano, para producir [2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [136 mg, 99%, Ejemplo 39].
- 10 CL/EM: T_R = 2,79 minutos, EM: 416 (M+H). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (1H, s), 7,9 (1H, d, J = 0,027 Hz), 7,72 (1H, d, J = 0,025 Hz), 7,4 (1H, t, J = 0,026 Hz), 7,09 (2H, d, J = 0,028 Hz), 6,82 (2H, d, J = 0,028 Hz), 6,35 (2H, d, J = 0,024 Hz), 5,18 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,59 (2H, m), 2,83 (2H, t, J = 0,023), 2,3 (3H, s).

Ejemplo 40[2-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina

- 15 Una solución de 3-{6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzonitrilo [1,5 g, Ejemplo 1] y azida de tributilestaño (1,66 ml) en tolueno (80 ml) se calienta a 115 °C durante 20 horas. La solución se enfriá y se trata con ácido acético glacial (20 ml) dando un precipitado blanco. La mezcla se extrae dos veces con EtOAc (200 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina (0,31 g, Ejemplo 40) en forma de un sólido. EM: 422 (M+H); RMN 1 H (CDCl₃): δ 8,6 (1H, s); 8,1 (1H, d (J = 5,1, Hz)); 7,9 (2H, m), 7,6 (1H, t), 7-7,2 (4H, m), 6,7 (1H, s), 3,95 (3H, s); 3,8 (3H, s), 3,6 (2H, t), 2,8 (2H, t), 1,6 (1H, m), 1,3 (1H, m). Cl₅₀ = 0,4 nM

Ejemplo 41**1-Etil-3-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea****Ejemplo 2****Ejemplo 41**

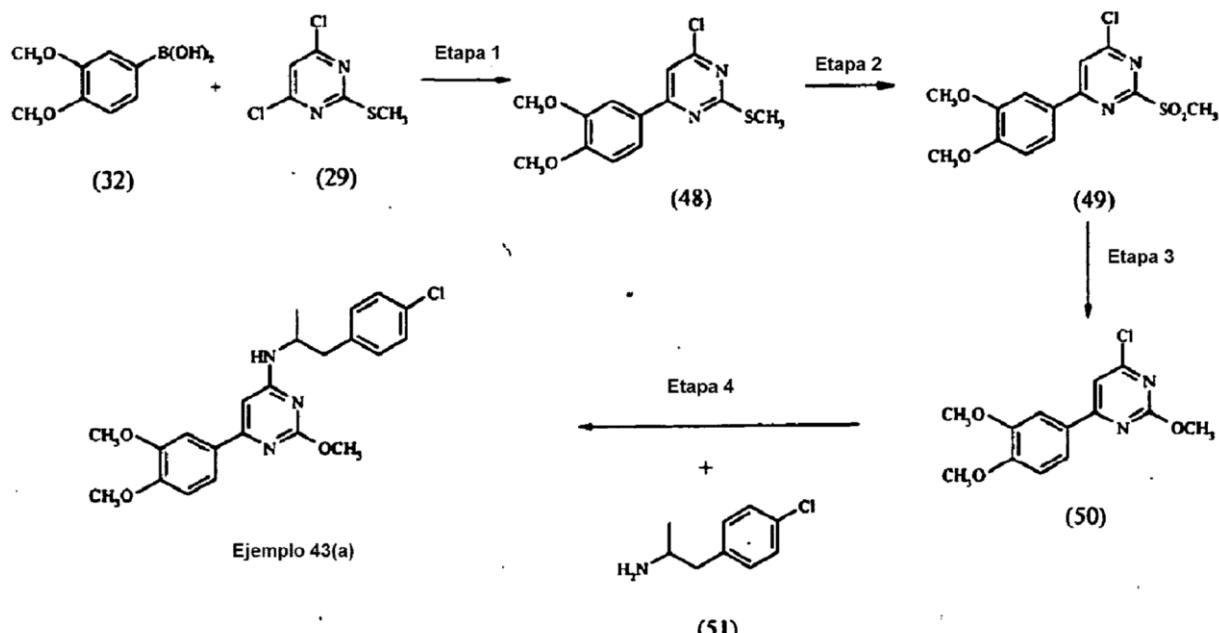
A una solución de [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina (184 mg, 0,45 mmol, Ejemplo 2) en piridina (1,5 ml) se le añade isocianato de etilo (43 µl, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se inactiva con la adición de agua (25 ml) y se extrae cuatro veces con EtOAc (25 ml). Los extractos combinados se lavan cuatro veces con una solución acuosa de sulfato de cobre (25 ml), con agua (25 ml) y con salmuera (25 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio. El sólido resultante se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4,5 g) eluyendo con EtOAc del 20 al 40% en heptano para producir **1-etil-3-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea** [98,3 mg, 52%, Ejemplo 41]. CL/EM: $T_R = 2,68$ minutos, EM: 422 (M+H). RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (1H, d, J = 0,17 Hz), 7,88 (2H, s), 7,62 (1H, d, J = 0,026 Hz), 7,49 (1H, d, J = 0,026 Hz), 7,18 (4H, m), 6,81 (2H, m), 6,22 (1H, d, J = 0,08 Hz), 5,83 (1H, s), 5,35 (1H, s), 3,93 (3H, d, J = 0,04 Hz), 3,73 (3H, d, J = 0,012 Hz), 3,55 (2H, m), 3,19 (2H, c, J = 0,022 Hz), 2,81 (2H, m), 2,13 (1H, s), 1,04 (2H, t, J = 0,022 Hz). Cl₅₀ = 7,6 nM

Ejemplo 42**Éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico****Ejemplo 35(i)****Ejemplo 42**

Una mezcla de 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [945 mg, 2,42 mmol, Ejemplo 35(i)], PS-TBD (3,38 g, 5 mmol), 2-bromoisobutirato de etilo (888 ml, 605 mmol) y acetonitrilo (20 ml) se calienta a reflujo y se agita durante 2 horas. El calentamiento se retira y la mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra para retirar la resina y la resina se lava con MeOH (20 ml) y con acetonitrilo (20 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentran mediante un evaporador rotatorio. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc del 20 al 50% en heptano para producir **éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico** [450 mg, 37%, Ejemplo 42] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,9$ minutos, EM: 504 (M+H).

Ejemplo 43

(a) [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina



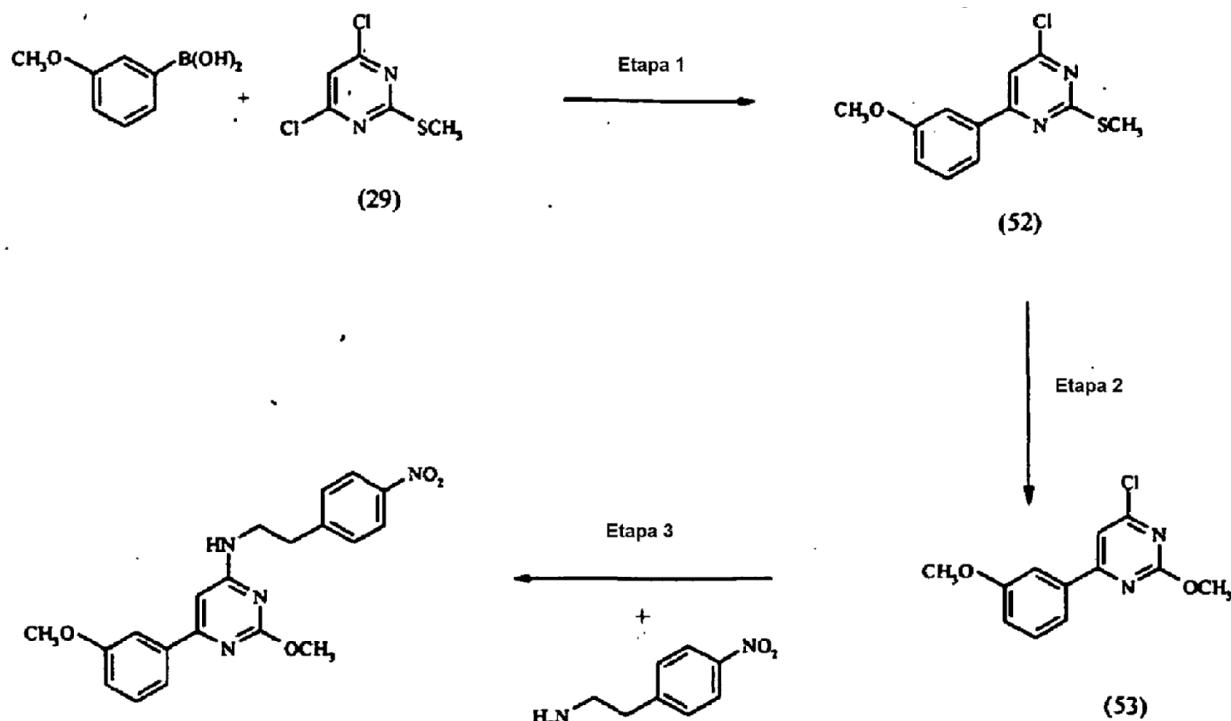
Etapa 1. Se burbujea argón a través de una mezcla de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina [4,98 g, 25,55 mmol, Intermedio (29)], ácido 3,4-dimetoxifenilborónico [3,874 g, 21,29 mmol, Intermedio (32)] y Cs_2CO_3 (17,34 g, 53,23 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (56 ml) y agua (14 ml), durante un periodo de 15 minutos. A esta mezcla se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,22 g, 1,06 mmol) y el recipiente de reacción se calienta a 100 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluye con agua (250 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera (100 ml) y se secan sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtra y se concentra para proporcionar un sólido que se disuelve en alcohol isopropílico en ebullición (40 ml) y se deja enfriar a temperatura ambiente. Después de reposar durante 24 horas, el sólido se recoge por filtración, se lava con alcohol isopropílico frío y se seca a alto vacío para producir 4-cloro-6-(3,4-dimetoxy-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina [5,28 g, 83,5%, Intermedio (48)].

Etapa 2. Una solución de 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina [5,28 g, 0,0178 mol, Intermedio (48)] en DCM (120 ml) se enfriá a 0 °C. A la solución enfriada se le añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (9,66 g, 0,0392 mol). Después de 30 minutos, el baño de refrigeración se retira y la mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado que se forma se recoge por filtración y se lava con DCM (50 ml). El filtrado orgánico se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico (150 ml, 2 N) y se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtra y se concentra para proporcionar 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidina [5,05 g, 86%. Intermedio (49)] en forma de un sólido.

Etapa 3. Una mezcla de 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metanosulfonil-pirimidina [5,05 g, 0,0154 mol, Intermedio (49)] en éter dimetílico de etilenglicol (100 ml) se enfriá a 0 °C y se le añade metóxido sódico al 25% en peso en MeOH (1,32 ml, 0,0231 mol). Después de 15 minutos, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla se concentra para producir 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidina [4,3 g, 100%, Intermedio (50)]

Etapa 4. A una solución de 4-cloro-6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidina [140 mg, 0,5 mmol, Intermedio (50)] y N,N-diisopropiletilamina (392 μ l, 2,25 mmol) en THF (1,7 ml) se le añade hidrocloruro de DL-p-cloroanfetamina (154,6 mg, 0,75 mmol, Intermedio (51)]. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas, se inactiva con agua (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (20 ml). Los extractos combinados se concentran y el residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 50% en heptano para producir [2-(4-clorofenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina [52,7 mg, 25,5%, Ejemplo 43(a)]. CL/EM: T_R = 2,66 minutos, EM: 414 (M+H). RMN 1 H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (1H, d, J = 0,066 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 0,066, 0,028), 7,28 (2H, d, J = 0,028 Hz), 7,14 (2H, d, J = 0,028 Hz), 6,93 (1H, d, J = 0,028 Hz), 6,31 (1H, s), 4,72 (1H, s), 4,34 (1H, s), 4,04 (3H, s), 3,99 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,89 (2H, cd, J = 0,045, 0,022 Hz), 1,79 (1H, s), 1,24 (3H, d, J = 0,22 Hz). Cl₅₀ = 1726 nM

(b) [2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina



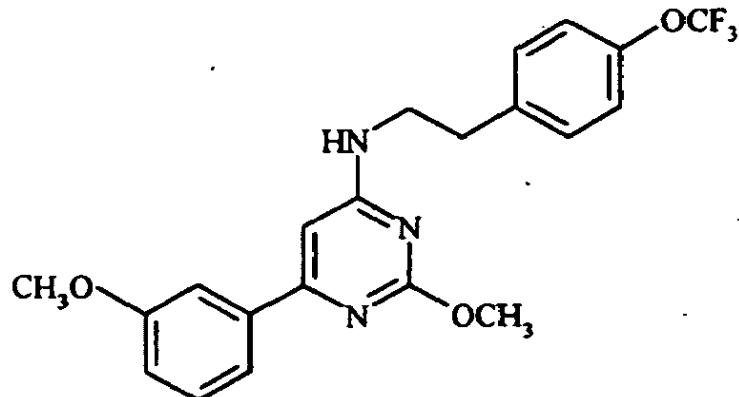
Ejemplo 43(b)

Etapa 1. A una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina [4,9 g, 25,12 mmol, Intermedio (29)] y ácido 3-metoxifenilborónico [3,47 g, 22,84 mmol] en dimetil éter de etilenglicol (40 ml) y agua (10 ml), se le añade Cs_2CO_3 (18,6 g, 57,1 mmol). Se burbujea gas nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,32 g, 1,14 mmol). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C durante 22 horas. La mezcla de reacción se inactiva con 30 ml de agua. El precipitado de color negro se filtra, el filtrado se concentra al vacío y se extrae tres veces con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con 20 ml de salmuera y se secan sobre sulfato sódico. La mezcla se concentra para proporcionar un aceite que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice: acetato de etilo al 0-7%/heptano) para producir 4-cloro-6-(3-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina [3,92 g, 64%, Intermedio (52)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 4,14$ minutos, EM: 267 ($M+H$).

Etapa 2. A una solución de 4-cloro-6-(3-metoxi-fenil)-2-metilsulfanil-pirimidina (3,63 g, 13,61 mmol, Intermedio (52)) en DCM (70 ml) se le añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (10,06 g, 40,83 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactiva con una solución 2 N de hidróxido sódico a pH = 9 y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con 10 ml de salmuera y se secan sobre sulfato sódico. La mezcla se concentra para proporcionar 4-cloro-2-metanosulfonil-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina [4,35 g, LC/EM: $T_R = 3,3$ minutos, EM: 299 ($M+H$)] en forma de un sólido. 4,25 g de este material se disuelven en una mezcla de MeOH (70 ml) y DCM (40 ml) y la solución se trata gota a gota con metóxido sódico (al 25% en peso en metanol, 3,58 ml, 15,64 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactiva con agua (20 ml), se concentra para retirar MeOH y DCM, y se extrae tres veces con EtOAc (100 ml). Los extractos combinados se lavan con 10 ml de salmuera y se secan sobre sulfato sódico. La mezcla se concentra para proporcionar un sólido que se somete a cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice: acetato de etilo al 2-20%/heptano) para producir 4-cloro-2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina [2,73 g, rendimiento del 80% en 2 etapas, Intermedio (53)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 3,84$ minutos EM: 251 ($M+H$).

Etapa 3. A una solución de 4-cloro-2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidina [80 mg, 0,32 mmol, Intermedio (53)] e hidrocloruro de 2-(4-nitro-fenil)-etilamina (77,6 mg, 0,38 mmol) en EtOH (1,1 ml) se le añade diisopropil-etilamina (0,139 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se calienta en microondas a 170 °C durante 45 minutos. El disolvente se retira y el residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice: acetato de etilo al 10-50%/heptano) para producir [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina [62 mg, 51%, Ejemplo 43(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,57$ minuto, EM: 381 ($M+H$). RMN ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 8,14 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,52 (3H, m), 7,38 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,01 (1H, m), 6,58 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,6 (2H, m), 2,99 (2H, m). $\text{Cl}_{50} = 0,9$ nM

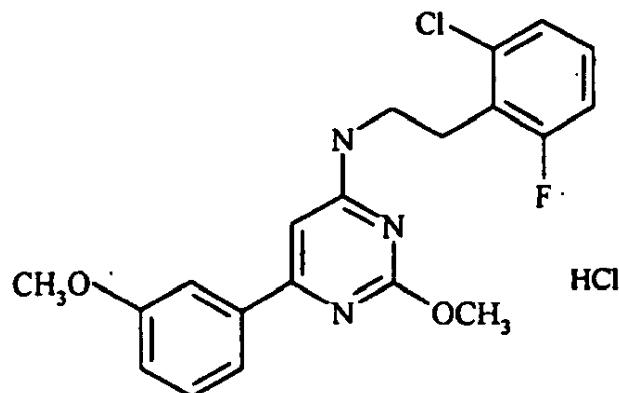
(c) [2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina



Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) anterior pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(4-trifluorometoxifenil)-etilamina [Intermedio 12], EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3 y realizando la reacción en un horno microondas a 170 °C durante 45 minutos, se prepara [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina [88 mg, 44%, Ejemplo 43(c)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,92$ minutos, EM: 420 (M+H). RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,6 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,99 (1H, m), 6,36 (1H, s), 4,86 (1H, s a), 4,01 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,7 (2H, m), 2,96 (2H, m).

5

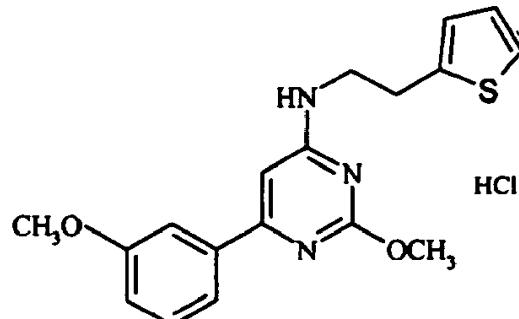
10 (d) Hidrocloruro de [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina



Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero (i) sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamina, EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, para producir hidrocloruro de [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [51 mg, 60%, Ejemplo 43(d)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,82$ minutos EM: 388 (M+H). RMN 1H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,12-7,48 (7H, m), 6,6 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,67 (2H, m), 3,07 (2H, m).

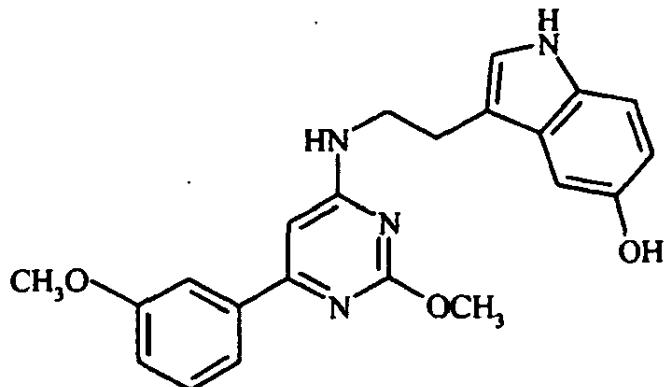
15

(e) Hidrocloruro de 2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il-(2-tiofen-2-il-etyl)-amina



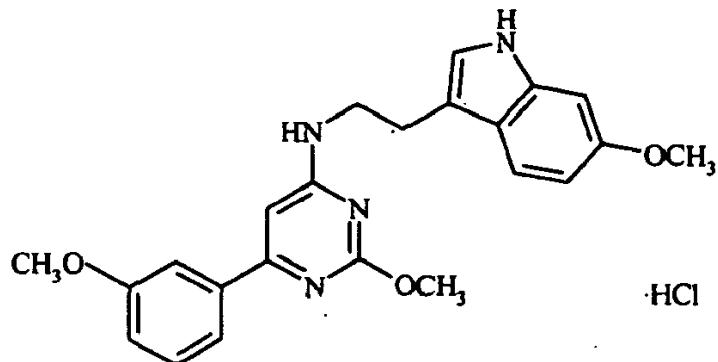
Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-tiofen-2-il-etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-tiofen-2-il-etil]-amina que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-tiofen-2-il-etil]-amina [33,7 mg, 45%, Ejemplo 43(e)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,52$ minutos EM: 342 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 7,32-7,5 (4H, m), 7,13 (1H, m), 6,96 (2H, m), 6,64 (1H, s), 4 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,7 (2H, m), 3,12 (2H, m). $Cl_{50} = 9,7$ nM

5

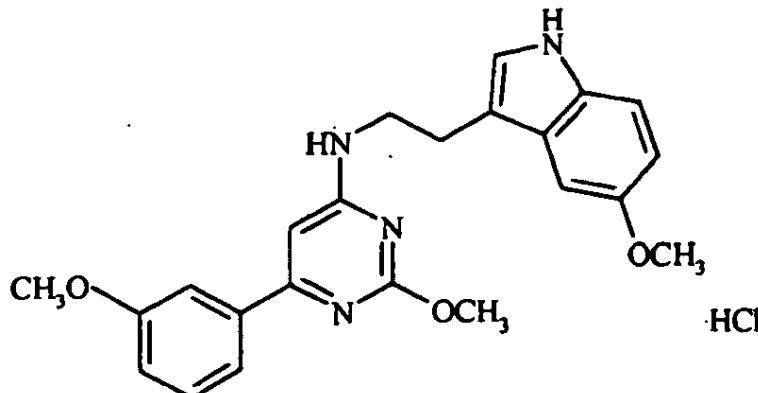
(f) 3-[2-[2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-5-ol

10 Procediendo de manera similar al Ejemplo 1(a) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por hidrocloruro de 3-(2-amino-ethyl)-1H-indol-5-ol y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara 3-[2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil]-1H-indol-5-ol [19,5 mg, 25%, Ejemplo 43(f)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,13$ minutos EM: 391 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 10,46 (1H, s), 8,56 (1H, s), 7,48 (2H, m), 7,38 (1H, m), 6,99-7,12 (3H, m), 6,81 (1H, s), 6,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,57 (2H, m), 2,84 (2H, m).

15 (g) Hidrocloruro de [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

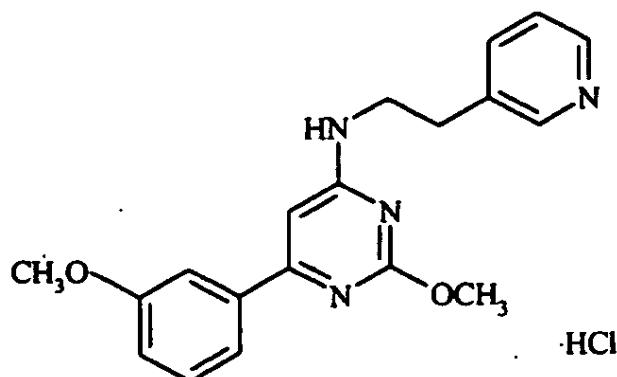


20 Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [58,6 mg, 66%, Ejemplo 43(g)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,48$ minutos EM: 405 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 10,6 (1H, s), 7,37,5 (4H, m), 7,12 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,8 (1H, s), 6,61 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,94 (2H, m). $Cl_{50} = 104$ nM

(h) Hidrocloruro de [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

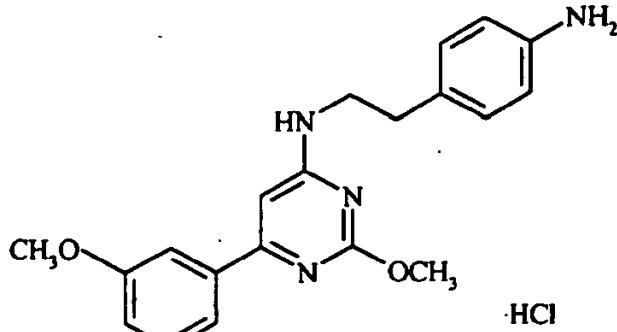
Procediendo de una manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, proporcionando hidrocloruro de [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [52,1 mg, 59%, Ejemplo 43(h)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,45$ minutos, EM: 405 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 10,65 (1H, s), 7,41 (1H, m), 7,36 (2H, m), 7,2 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,01 (1H, m), 6,7 (1H, dd, $J = 9,6, 1,2$ Hz), 6,6 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,56 (2H, m), 2,97 (2H, m).

5

10 (i) Hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina

Procediendo de una manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-piridin-3-il-etilamina, y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3 se prepara [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina, que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, proporcionando hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina [33,2 mg, 45%, Ejemplo 43(i)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 1,53$ minutos, EM: 337 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,82 (1H, s), 8,76 (1H, m), 8,43 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,11 (1H, m), 6,64 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,76 (2H, m), 3,09 (2H, m). $Cl_{50} = 248$ nM

15

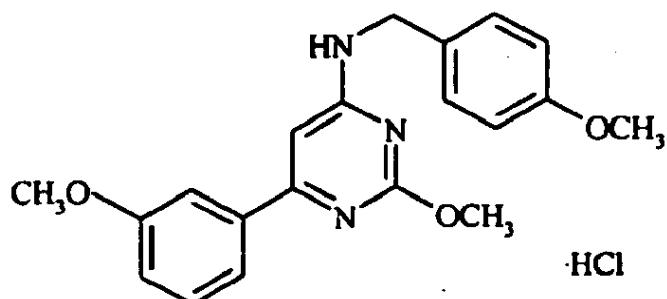
(j) Hidrocloruro de [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

20

Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(4-amino-fenil)-

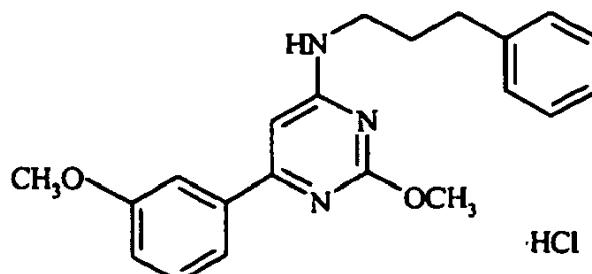
5 etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-(4-amino-fenil)-etil]-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina, que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [52,4 mg, 68%, Ejemplo 43(j)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 1,72$ minutos, EM: 351 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,24-7,5 (7H, m), 7,08 (1H, m), 6,65 (1H, s), 4 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,64 (2H, m), 2,92 (2H, m).

(k) Hidrocloruro de (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina



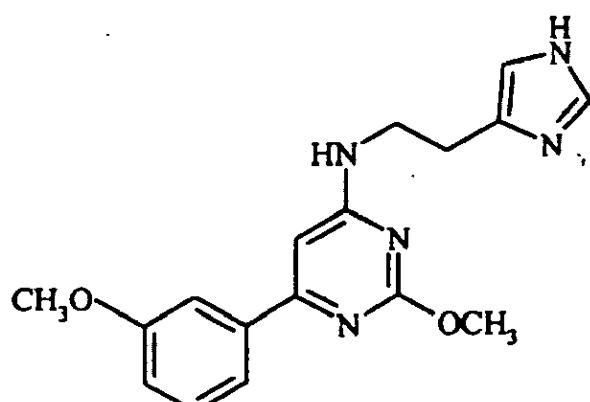
10 Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 4-metoxi-bencilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [56,3 mg, 73%, Ejemplo 43(k)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,5$ minutos, EM: 352 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,36-7,5 (3H, m), 7,28 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,1 (1H, m), 6,9 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,65 (1H, s), 4,57 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,72 (3H, s). $CI_{50} = 1073$ nM

15 **(l) Hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-fenil-propil]-amina**



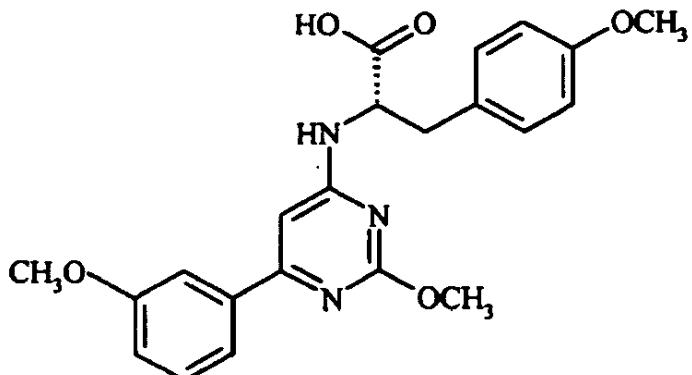
20 Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 3-fenil-propilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-fenil-propil]-amina que se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-fenil-propil]-amina [60,6 mg, 79%, Ejemplo 43(l)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,65$ minutos, EM: 350 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,1-7,5 (9H, m), 6,62 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,42 (2H, m), 2,64 (2H, m), 1,88 (2H, m). $CI_{50} = 1686$ nM

(m) [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina



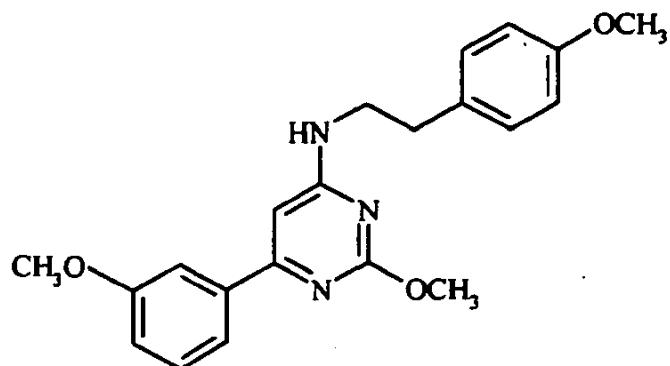
Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [39,2 mg, 54%, Ejemplo 43(m)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 1,45$ minutos, EM: 326 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 7,8 (1H, s), 7,52 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,01 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,6 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,56 (2H, m), 2,79 (2H, m).

5

(n) Ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico

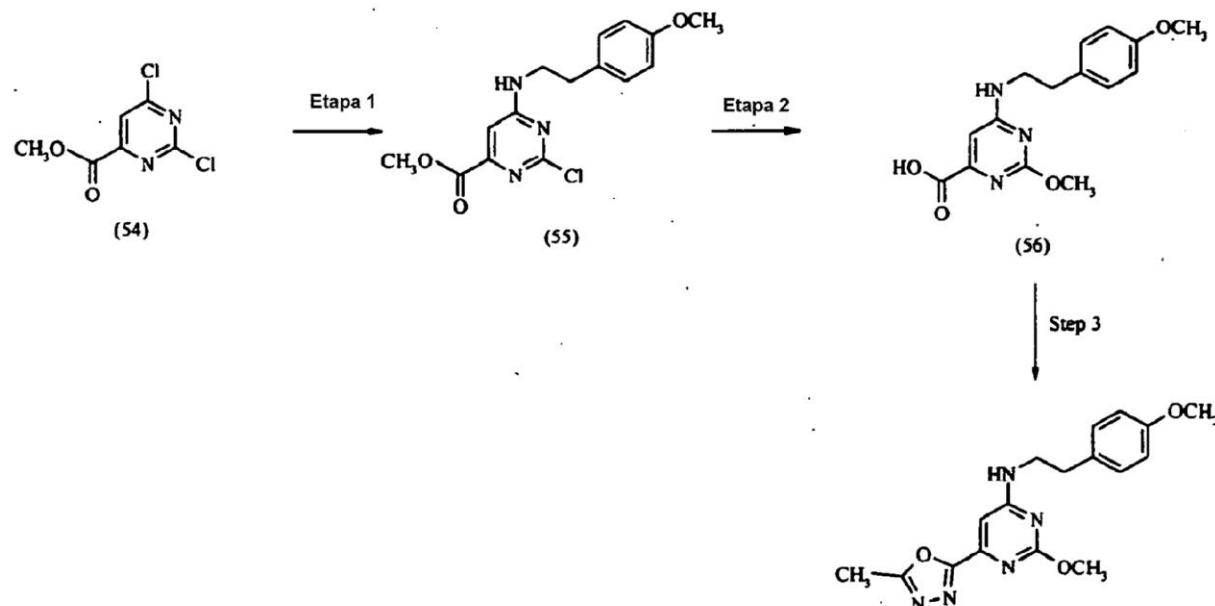
10

Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por *L*-O-metil-tirosina en la Etapa 3, se prepara ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico [40,2 mg, 45%, Ejemplo 43(n)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,38$ minutos, EM: 410 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 12 (1H, s a), 7,62 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7 (1H, m), 6,8 (2H, m), 6,73 (1H, s), 4,59 (1H, m), 3,8 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,1 (1H, m), 2,94 (1H, m). $Cl_{50} = 548$ nM

(o) 2-Metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

15

Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b) pero sustituyendo la 2-(4-nitro-fenil)-etilamina por 4-metoxifenil-etilamina y sustituyendo EtOH por acetonitrilo como disolvente en la Etapa 3, se prepara [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [58 mg, Ejemplo 43(o)].

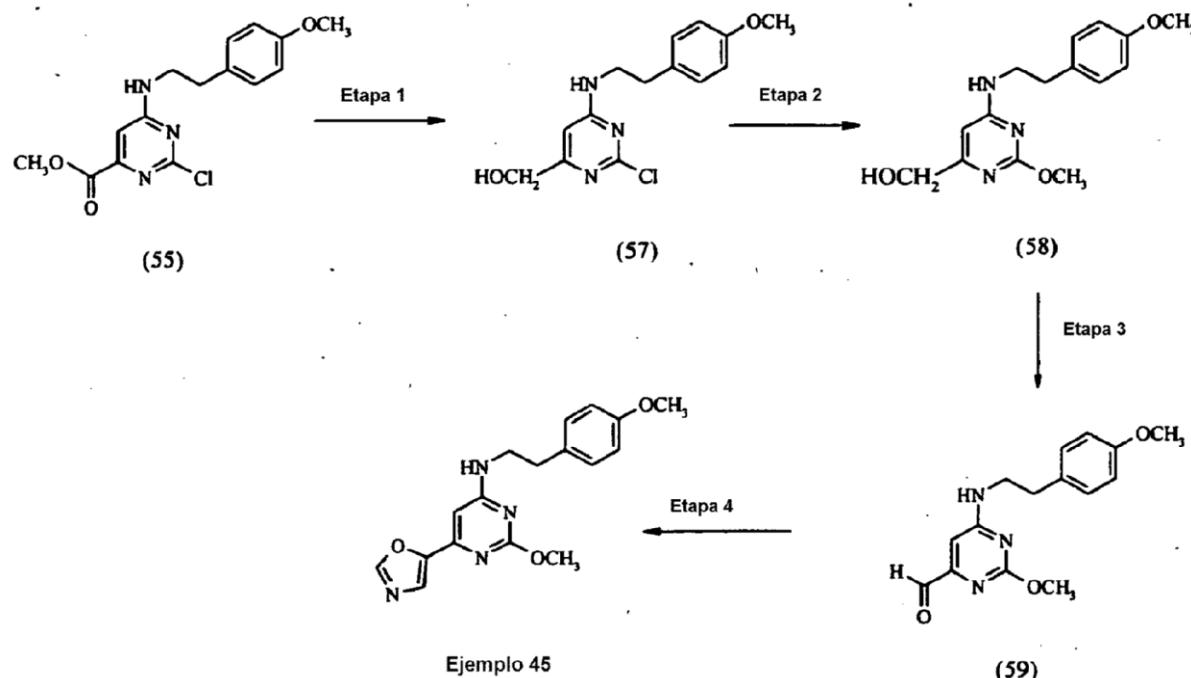
Ejemplo 44[2-Metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

Ejemplo 44

- 5 Etapa 1. A una mezcla de éster metílico del ácido 2,6-dicloro-pirimidin-4-carboxílico [1 g, 4,83 mmol, Intermedio (54)] y N,N-diisopropiletilamina (1,27 ml, 7,25 mmol) en THF (16 ml) se le añade 2-(4-metoxifenil)-etilamina (707 μ l, 4,83 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se vierte en 50 ml de agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se lavan con 20 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir un sólido que se purifica por chromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (35 g) eluyendo con un gradiente de EtOAc del 5 al 50% en heptano para producir éster metílico del ácido 2-cloro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico [1 g, 64,5%, Intermedio (55)]. CL/EM: T_R = 2,9 minutos, EM: 322 (M+H).
- 10 Etapa 2. Una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carboxílico [650 mg, 2,02 mmol, Intermedio (55)] y metóxido sódico 5 M en MeOH (20 ml, 10,1 mmol), en MeOH (10 ml), se calienta a reflujo y se agita durante 5 horas. El calentamiento se retira y la mezcla se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se concentra mediante un evaporador rotatorio para retirar el disolvente. El sólido se disuelve en agua y la solución se acidifica a pH 2 con la adición de ácido clorhídrico 1 N. Se extrae tres veces con 75 ml de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentran para producir ácido 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carboxílico [390 mg, 64%, Intermedio (56)] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 1,99 minutos, EM: 304 (M+H).
- 15 Etapa 3. A una solución de ácido 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carboxílico [100 mg, 0,33 mmol, Intermedio (56)] en dimetilformamida (1 ml) se le añade N,N-diisopropiletilamina (145 μ l, 0,83 mmol) seguido de TBTU (128 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos antes de añadir hidrazida acética (37 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción continúa en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua (25 ml) y posteriormente se extrae tres veces con 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con 25 ml de agua y con 25 ml de salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio. El material obtenido se somete a chromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (10 g) eluyendo con un gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM para producir N'-acetil-hidrazida del ácido 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carboxílico (42 mg). Una mezcla de N'-acetil-hidrazida del ácido 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-carboxílico (42 mg, 0,12 mmol), cloruro de p-toluenosulfónico (34 mg, 0,18 mmol) y PS-BEMP (218 mg, 0,48 mmol) en THF (1,5 ml) se irradia en un microondas a 140 °C durante 6 minutos. El material se filtra, se absorbe sobre gel de sílice y se somete a chromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc de 10 a 50% en heptano para proporcionar [2-metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [25,1 mg; 63%, Ejemplo 44]. CL/EM: T_R = 2,64 minutos, EM: 342 (M+H). Cl_{50} = 55 nM

Ejemplo 45

(2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metilfenil)-etil]-amina

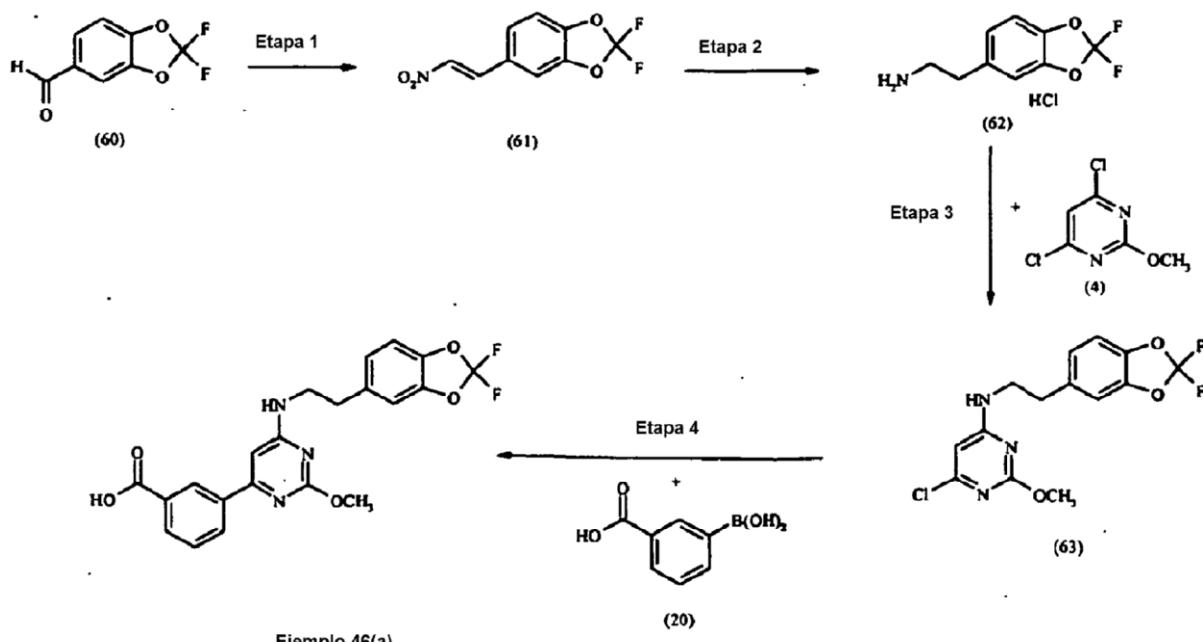


Etapa 1. Una mezcla de éster metílico del ácido 2-cloro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carboxílico [7,43 g, 23,09 mmol, Intermedio (55)] en dimetoxietano (100 ml) se enfriá en un baño de hielo/agua a 3 °C y se trata gota a gota mediante una jeringa con una solución de borohidruro de litio 2 M en THF (17,3 ml, 34,6 mmol) sin dejar que la temperatura de reacción supere 7 °C. Después de que se complete la adición, la agitación se continúa a 5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua (250 ml) y se extrae cuatro veces con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (100 ml) y después con salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para producir {2-cloro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metanol [6,51 g, 96%. Intermedio (57)].

Etapa 2. Una mezcla de {2-cloro-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metanol (6,5 g mg, 22,1 mmol, Intermedio (57)) y metóxido sódico al 25% en peso en MeOH (15,2 ml, 66,3 mmol), en MeOH (20 ml), se calienta a 90 °C, se agita durante 3 horas y se concentra mediante un evaporador rotatorio para retirar el disolvente. El sólido se disuelve en agua y la solución se acidifica a pH 8 con la adición de una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo, los extractos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para producir {2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metanol [5,6 g, 88%, Intermedio (58)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,35$ minutos, EM: 290 (M+H).

Etapa 3. Una solución de cloruro de oxalilo (305 µl, 3,55 mmol) en DCM (10 ml) se enfriá a -78 °C. A la solución enfriada se le añade gota a gota dimetilsulfóxido (492 µl, 6,92 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añade una solución de {2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-metanol [500 mg, 1,73 mmol, Intermedio (58)] en DCM (7 ml) mediante una jeringa. La mezcla se agita a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir trietilamina (1,95 ml, 13,84 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar durante 40 minutos más a -78 °C, la reacción se vierte en agua (30 ml) y esta mezcla se extrae dos veces con 30 ml de DCM. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio. El residuo se recoge en tolueno, se re-concentra y se seca a alto vacío para producir 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carbaldehído [450 mg, 90,5%, Intermedio (59)].

Etapa 4. En un tubo se combinan 2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidina-4-carbaldehido [120 mg, 0,42 mmol, Intermedio (59)], isocianuro de tosilmetilo (90 mg, 0,46 mmol), resina Ambersep 900 OH (800 mg), éter dimetílico de etilenglicol (3,5 ml) y agua (3,5 ml). El tubo de ensayo se cierra herméticamente y la mezcla se calienta a 90 °C y se agita durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra para retirar la resina y la resina se lava con MeOH (10 ml). El filtrado y los lavados combinados se concentran mediante un evaporador rotatorio y el residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc del 0 al 40% en heptano) para producir (2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [11,6 mg, 8,5%, Ejemplo 45]. CL/EM: $T_R = 2,57$ minutos, EM: 327 (M+H). $Cl_{50} = 7,8$ nM

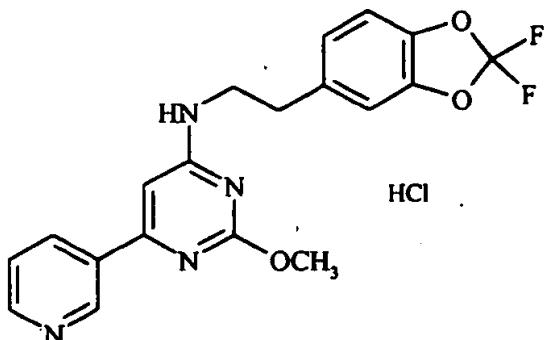
Ejemplo 46**(a) Ácido 3-{6-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico****Ejemplo 46(a)**

5 Etapa 1. A una solución de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído [5,48 g, 29,44 mmol, Intermedio (60)] y
 nitrometano (4,78 ml, 88,32 mmol) en ácido acético (90 ml) se le añade acetato amónico (5,67 g, 73,6 mmol). La
 mezcla de reacción se calienta a refluro durante 5,5 horas. El ácido acético se retira al vacío, al residuo se le añade
 agua (20 ml) y se extrae con DCM (3 x 50 ml), las capas orgánicas se combinan y se lavan con hidróxido sódico 2 N,
 agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El sólido obtenido se cristaliza en metanol/DCM
 (1:1) para producir intermedio 2,2-difluoro-5-(2-nitro-vinil)-benzo[1,3]dioxol [3,83 g, Intermedio (61)] en forma de un
 sólido.

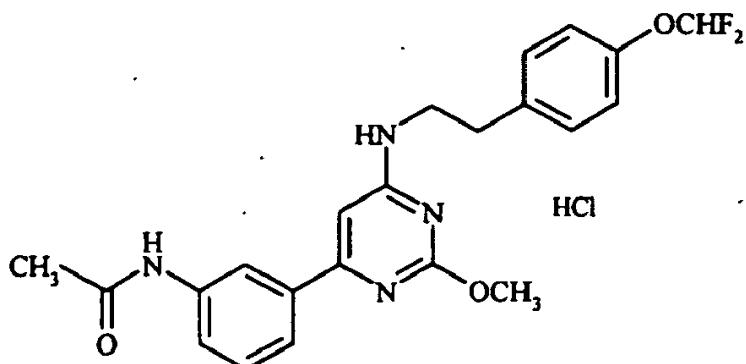
10 Etapa 2. 2,2-difluoro-5-(2-nitro-vinil)-benzo[1,3]dioxol (2 g, 8,73 mmol) se disuelve en THF (50 ml) y se trata gota a
 gota con hidruro de litio y aluminio (44 ml, 26,2 mmol, solución 1 M en THF) durante 20 minutos a 0 °C. La mezcla se
 calienta a refluro durante 2 horas y se inactiva con agua (2 ml) e hidróxido sódico 2 N (4 ml). La mezcla se agita
 durante 5 minutos y se filtra a través de una capa de Celite. El filtrado se concentra, se trata con agua y se extrae
 15 tres veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se
 evaporan. El residuo se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de
2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamina [1,04 g, 50%, Intermedio (62)] en forma de un sólido. CL/EM: EM: 202
 (M+H).

20 Etapa 3. A una solución de 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (0,606 g, 3,38 mmol, Intermedio (4)) e hidrocloruro de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamina (0,884 g, 3,72 mmol, Intermedio (62)) en EtOH (11 ml) se le añade
 bicarbonato sódico (0,85 g, 10,14 mmol) y se calienta a refluro durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra, el
 filtrado se concentra y el residuo sólido se lava con una pequeña cantidad de EtOH para producir (6-chloro-2-metoxi-
pirimidin-4-il)-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-amina [0,918 g, 79%, Intermedio (63)] en forma de un sólido.
 CL/EM: EM: 344 (M+H).

25 Etapa 4. Una solución de (6-chloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-amina [150 mg,
 0,437 mmol, Intermedio (63)] y ácido 3-carboxifenilborónico [87 mg, 0,524 mmol, Intermedio (20)] en acetonitrilo (2
 ml) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (0,4 M, 2 ml) se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos antes de la
 adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25,2 mg, 5% en mol). El recipiente de reacción se cierra
 herméticamente y se calienta en el microondas a 130 °C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añaden 2
 30 ml de agua y el pH se ajusta a aproximadamente 6 usando ácido clorhídrico acuoso 6 N. Esta mezcla se extrae tres
 veces con EtOAc (50 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se
 concentran para proporcionar un sólido, que se disuelve de nuevo MeOH y se añade DCM para precipitar un sólido,
 ácido 3-[6-[2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico [166 mg, 88%, Ejemplo
 35 46(a)]. CL/EM: T_R = 2,67 minutos, EM: 430 (M+H). RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 13,2 (1H, s a), 8,4 (1H, s), 8,06
 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 4,9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,31 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,68 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,64 (2H, m), 2,9
 (2H, m).

b) Hidrocloruro de [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina

Procediendo de una manera similar al Ejemplo 46(a), pero sustituyendo ácido 3-carboxifenilborónico por ácido 3-piridilborónico en la Etapa 4 y tratando el producto de reacción en bruto con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, se prepara hidrocloruro de [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il-amina [132 mg, Ejemplo 46(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,72$ minutos, EM: 387 ($M+H$). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 9,2 (1H, s), 8,84 (1H, m), 8,6 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,4 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,78 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,62 (2H, m), 2,96 (2H, m). $Cl_{50} = 212$ nM

c) Hidrocloruro de N-(3-[6-[2-(4-Difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetamida

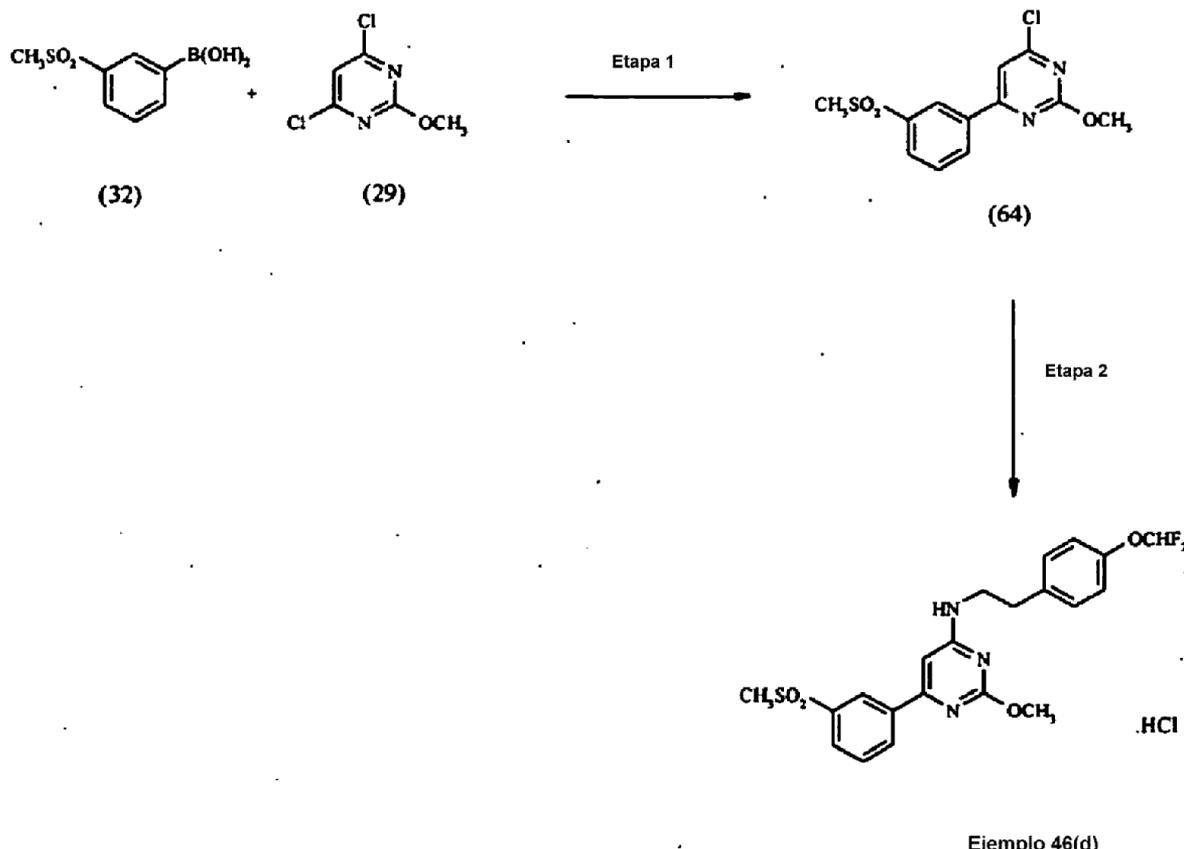
Procediendo de una manera similar a la descrita anteriormente para las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 46(a), pero (i) sustituyendo EM: hidrocloruro de 2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamina por hidrocloruro de 2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamina [LC/EM: EM: 188, procediendo de manera similar al Ejemplo 5, Etapa 1, método B, pero sustituyendo 4-trifluorometoxi-benzaldehído por 4-difluorometoxi-benzaldehído] en la Etapa 3; (ii) sustituyendo el ácido 3-carboxifenilborónico por ácido 3-acetamidofenilborónico en la Etapa 4 y realizando esta reacción en un horno microondas a 130 °C durante 23 minutos; y (iv) tratando el producto de reacción con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, se prepara hidrocloruro de N-(3-[6-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetamida [195 mg, Ejemplo 46(c)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,45$ minutos, EM: 429 ($M+H$). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 10,22 (1H, s a), 8,18 (1H, s), 7,64 (1H, s a), 7,44 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 67,3$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,59 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,64 (2H, m), 2,9 (2H, m), 2,08 (3H, s). $Cl_{50} = 4$ nM

5

10

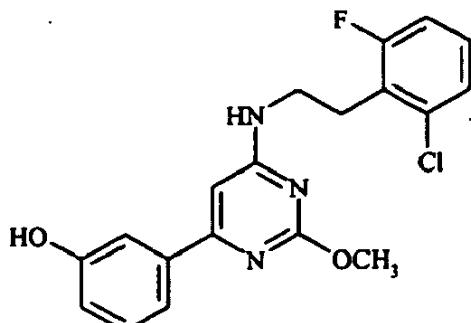
15

20

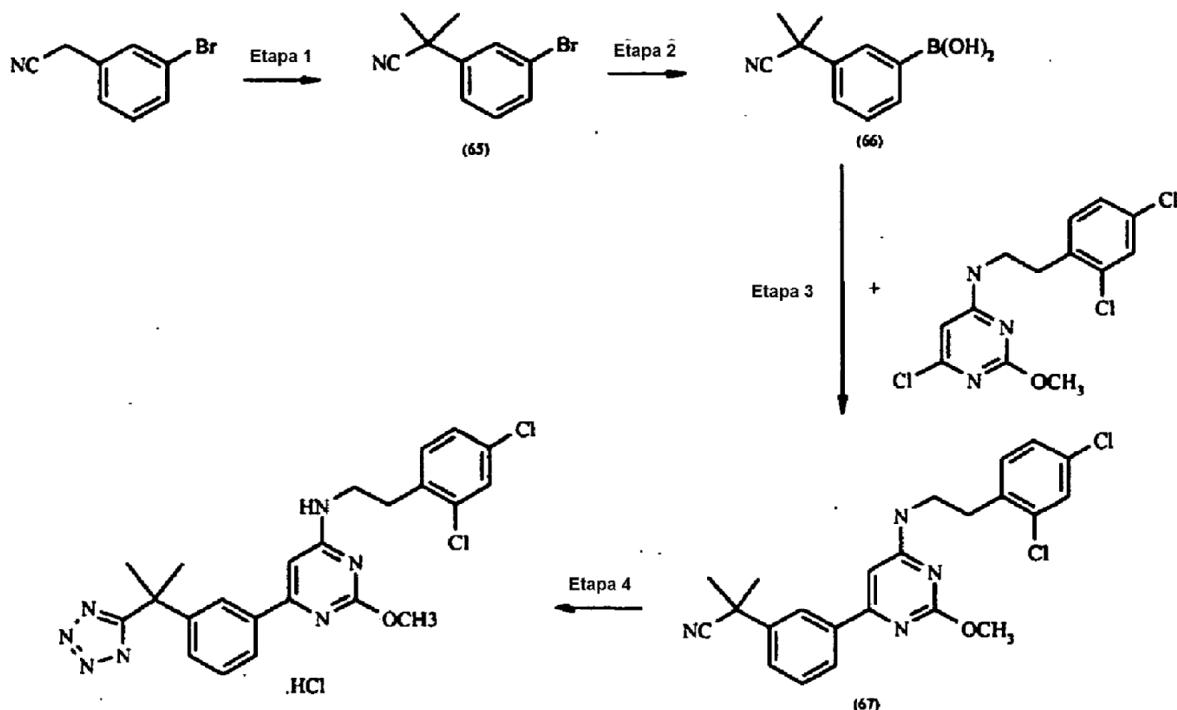
(d) Hidrocloruro de [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina

Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 43(b), Etapa 1. pero (i) sustituyendo el ácido 3-acetamidofenilborónico por ácido 3-metanosulfonil-fenilborónico y (ii) sustituyendo la 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina por 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina, se prepara 4-cloro-6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidina [Intermedio (64)].

Etapa 2. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 46(a), Etapa 3, pero (i) sustituyendo 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina por 4-cloro-6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidina, (ii) sustituyendo hidrocloruro de 2-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamina por hidrocloruro de 2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamina, y (iii) tratando el producto con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, se prepara hidrocloruro de [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonilfenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina [188 mg, Ejemplo 46(d)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,73$ minutos, EM: 450 (M+H). RMN 1H [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 8,39 (1H, s a), 8,21 (1H, d a, $J = 9$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 7,81 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 74,5$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,76 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,64 (2H, m), 3,28 (3H, s), 2,9 (2H, m). $Cl_{50} = 17$ nM

(e) 3-{6-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol

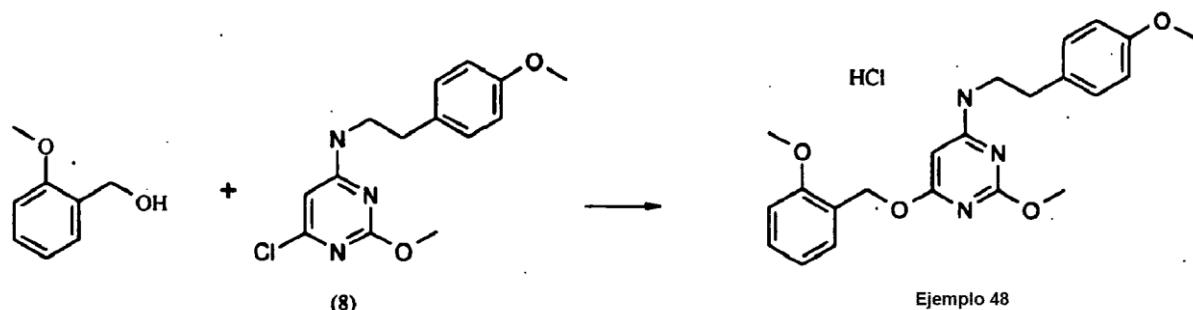
Procediendo de manera similar al Ejemplo 46(a), Etapa 4, pero (i) sustituyendo la 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina por [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina [500 mg, 1,58 mmol, Intermedio (24)] y (ii) sustituyendo el ácido 3-carboxifenilborónico por ácido 3-hidroxifenil-borónico (240 mg, 1,74 mmol), se prepara 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [390 mg, 66%, Ejemplo 46(e)] en forma de un sólido.

Ejemplo 47Hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina

- 5 Etapa 1. A una solución de (3-bromo-fenil)-acetonitrilo (2,3 g, 11,77 mmol) en THF anhídrico (30 ml) se le añade *terc*-butóxido potásico (2,92 g, 25,89 mmol) a -40 °C. Se añade en porciones yoduro de metilo (1,95 ml, 29,43 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 15 horas, se inactiva con ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica POR cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc de 0 a 50% en heptano para dar 2-(3-bromo-fenil)-2-metilpropionitrilo (1,7 g) [Intermedio (65)] en forma de un aceite. EM: 225 (M+H).
- 10 Etapa 2. Una solución de 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propionitrilo [0,5 g, 2,2 mmol, Intermedio (65)] en tolueno (8 ml) y THF (2 ml) se le añade borato de triisopropilo (0,61 ml, 2,68 mmol) a -78 °C. Se añade gota a gota *terc*-butil litio (1,7 M en pentano, 1,55 ml, 2,68 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 1 hora más, se calienta hasta -20 °C y se inactiva con ácido clorhídrico 2 N (10 ml). La mezcla de reacción se extrae con éter y las capas de éter combinadas se lavan con salmuera, se secan y se concentran para obtener ácido 3-(ciano-dimetil-metil)-fenilborónico (0,5 g) [Intermedio (66)] en forma de un aceite.
- 15 Etapa 3. Procediendo de manera similar al Ejemplo 49(a), Etapa 3, pero sustituyendo el ácido 3-(1-carboxi-etil)-fenilborónico por ácido 3-(cianodimetil-metil)-fenil-borónico [Intermedio (66)]. Se obtiene 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metilpropionitrilo [100 mg, Intermedio (67)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,74$ minutos, EM: 441 (M+H).
- 20 Etapa 4. A una solución de 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propionitrilo [50 mg, 0,11 mmol, Intermedio (67)] en α,α,α -trifluorotolueno (2 ml) se le añade azidotributilestaño (0,251 ml), 0,88 mmol) y se calienta en un horno microondas a 180 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc de 20 a 100% en heptano para dar [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina en forma de un sólido, que se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina [47 mg, 80%, Ejemplo 47] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos, EM: 484 (M+H). RMN ^1H [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 8,64 (1H, s a), 7,3-7,8 (7H, m), 6,56 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,64 (2H, m), 3 (2H, m), 1,8 (6H, s). $\text{Cl}_{50} = 0,4$ nM

Ejemplo 48

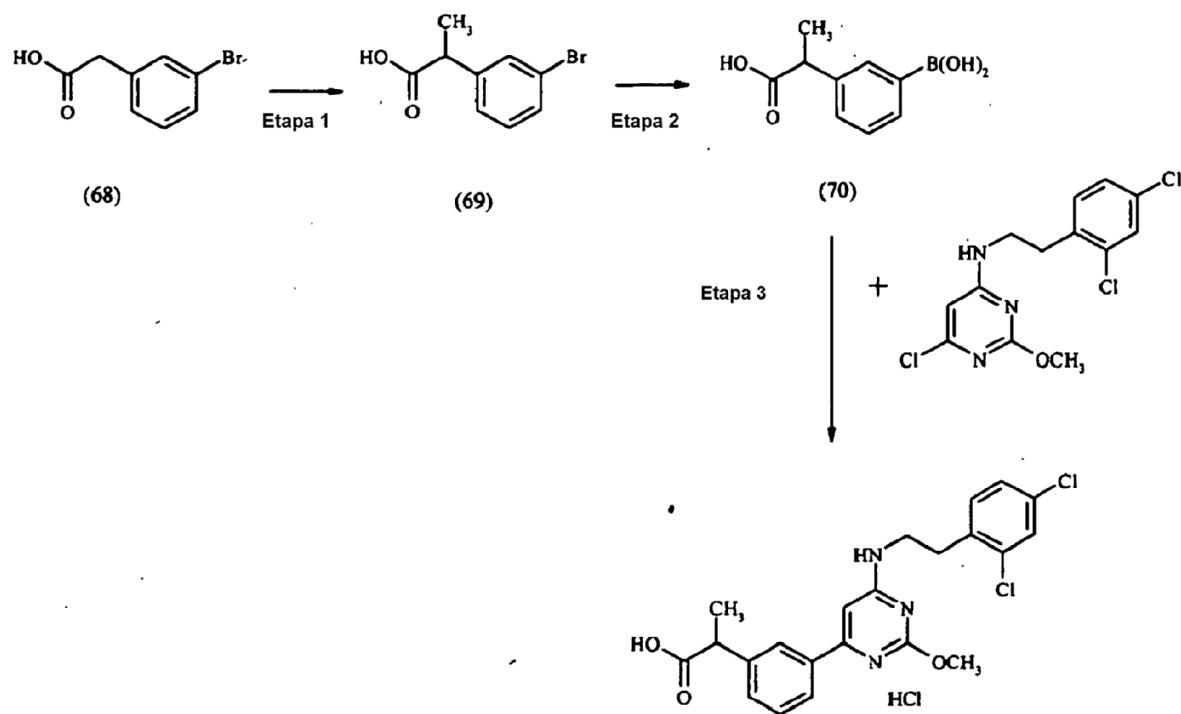
Hidrocloruro de [2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina



5 A una suspensión de (2-metoxi-fenil)-metanol (860 mg, 6,22 mmol), e hidruro sódico (al 60%, 0,3 g) en DMF (10 ml)
 se le añade (6-Cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [0,54 g, 1,8 mmol, Intermedio (8)] a 10 °C.
 Despues de 1 h a 60 °C, la mezcla se diluye con H₂O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan
 (MgSO₄), se filtran, se concentran y se someten a cromatografía (SiO₂, EtOAc a 40% en Heptano) para producir una
 mezcla no separable del producto, [2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina y el
 producto secundario disustituido, [2,6-Bis-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina. A la
 10 mezcla anterior en CH₂Cl₂ se le añade una solución de HCl en EtOAc y la mezcla se concentra, se tritura (éter) y se
 filtra para dar 141 mg (19%) de hidrocloruro de 4-(2-Metoxi-benciloxi)-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-ol en
 forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,07 minutos, EM: 382 (M+H). El filtrado se concentra y se cromatografía (gel de
 sílice, 40% EtOAc en Heptano) para producir hidrocloruro de [2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-
 metoxi-fenil)-etil]-amina [39 mg, 5%, Ejemplo (48)] en forma de un aceite. CL/EM: T_R = 3,3 minutos, EM: 396 (M+H).
 15 Cl₅₀ = 12 nM

Ejemplo 49

(a) Hidrocloruro del ácido 2-(3-(6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-propiónico



Ejemplo 49(a)

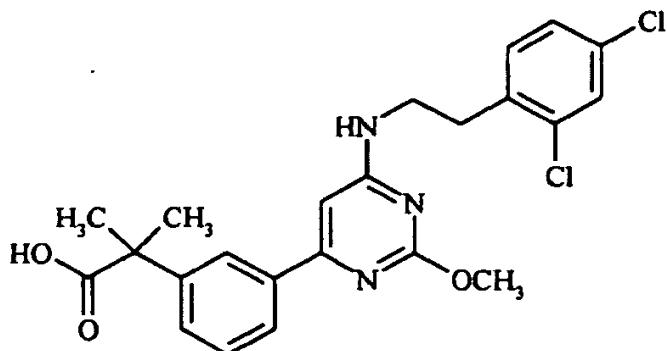
20 Etapa 1. Una solución de LDA en THF/n-heptano/etilbenceno (1,8 M, 23,25 ml, 41,85 mmol) se enfriá a -78 °C y a esta solución se le añade gota a gota una solución de ácido 3-bromofenilacético [3 g, 13,95 mmol, Intermedio (68)] en THF (7 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agita durante 1 h a -78 °C y se trata gota a gota con yoduro de

metilo (6,34 g, 44,64 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y después de agitar durante una noche, la mezcla se inactiva con ácido clorhídrico 2 N y se concentra para retirar el THF. El residuo se diluye con éter, se lava dos veces con ácido clorhídrico 2 N (20 ml) y se extrae dos veces con hidróxido sódico al 10% (20 ml). Los extractos de hidróxido sódico combinados se acidifican con ácido clorhídrico 6 N a pH = 1 y se extraen tres veces con éter (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico [3 g, 100%, Intermedio (69)] en forma de un sólido, que se usa sin purificación adicional. CL/EM: 229 (M+H).

Etapa 2. Una solución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico [500 mg, 2,18 mmol, Intermedio (69)] en éter anhidro (20 ml) se añade gota a gota a *terc*-butillitio (1,7 M en pentano, 5,4 ml, 9,16 mmol) a -78 °C y esta mezcla se agita durante 30 minutos y se trata con borato de tributilo (2,34 ml, 8,72 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 15 horas, se diluye con éter y se inactiva con H₃PO₄ 1 M. Despues de agitar durante 30 minutos, la capa de éter se separa y se extrae tres veces con hidróxido sódico 2 N (20 ml). Los extractos de hidróxido sódico combinados se acidifican con ácido clorhídrico 6 N a pH = 1 y se extraen tres veces con éter (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener ácido 3-(1-carboxi-etil)-fenil-borónico [Intermedio (70)] en forma de un sólido, que se usa sin purificación adicional.

Etapa 3. Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina [170 mg, 0,51 mmol, Intermedio (44)] y ácido 3-(1-carboxi-etil)-fenilborónico [119 mg, 0,61 mmol, Intermedio (70)] en acetonitrilo (2,5 ml) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (0,4 M, 2,5 ml) se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg, 5 mol%). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta en el microondas a 130 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añaden 2 ml de agua, el pH se ajusta a aproximadamente 7 usando ácido clorhídrico acuoso 2 N y esta mezcla se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El aceite resultante se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH de 0 a 7% en DCM para dar ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-propiónico en forma de un sólido, que se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, proporcionando hidrocloruro del ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-propiónico [122 mg, 50%, Ejemplo 49(a)] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,47 minutos, EM: 446 (M+H). RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 12,4 (1H, s a), 7,36-7,78 (7H, m), 6,6 (1H, s), 4 (3H, s), 3,78 (1H, c), 3,68 (2H, m), 3,02 (2H, m), 1,42 (3H, d). Cl₅₀ = 1 nM

30 (b) **Ácido 2-3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil]-2-metil-propiónico**



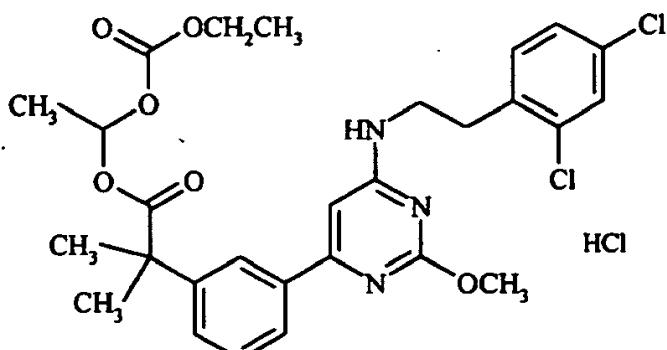
Etapa 1. A una solución de LDA en THF/n-heptano/etilbenceno (1,8 M, 17 ml) a 0 °C se le añade gota a gota una solución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico [3 g, 13,9 mmol, Intermedio (69)] en THF (5 ml) durante 15 minutos. Se agita durante 1 hora, seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo (4,93 g, 34,8 mmol) en THF (5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas, se inactiva con ácido clorhídrico 2 N, se concentra al vacío y se diluye con éter (150 ml). La capa de éter se lava con ácido clorhídrico 2 N y se extrae tres veces con hidróxido sódico 2 N (50 ml). Las capas de hidróxido sódico combinadas se acidifican con ácido clorhídrico 6 N a pH = 1 y se extraen tres veces con éter (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico en forma de un sólido (3,08 g, rendimiento del 91%), que se usa sin purificación adicional. CL/EM: 243 (M+H)

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 49(a), Etapa 2, pero sustituyendo el ácido 2-(3-bromofenil)-propiónico por ácido 2-(3-bromofenil)-2-metil-propiónico. Se obtiene ácido 3-(1-carboxi-1-metiletil)-fenilborónico en forma de un semisólido, que se usa sin purificación adicional. CL/EM: 209 (M+H).

45 Etapa 3. Procediendo de una manera similar al Ejemplo 49(a), Etapa 3, pero sustituyendo ácido 3-(1-carboxietil)-fenilborónico por ácido 3-(1-carboxi-1-metiletil)-fenil borónico, se obtiene ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico [205 mg, 75%, Ejemplo 49(b)] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,39 minutos, EM: 460,2 (M+H). RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 12,38 (1H, s), 7,36-8,00 (7H, m), 6,58 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,54 (6H, s).

Ejemplo 50

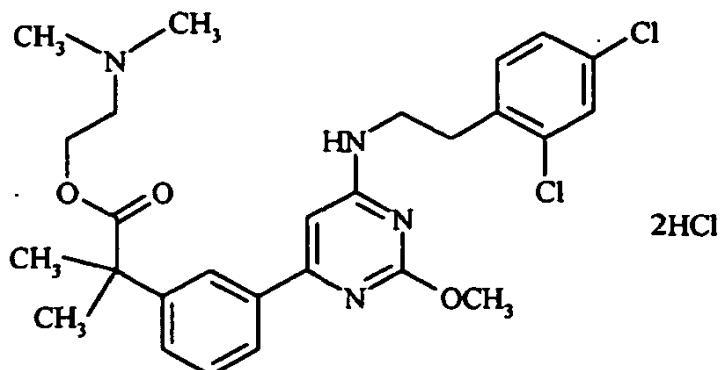
Hidrocloruro de 1-etoxicarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico



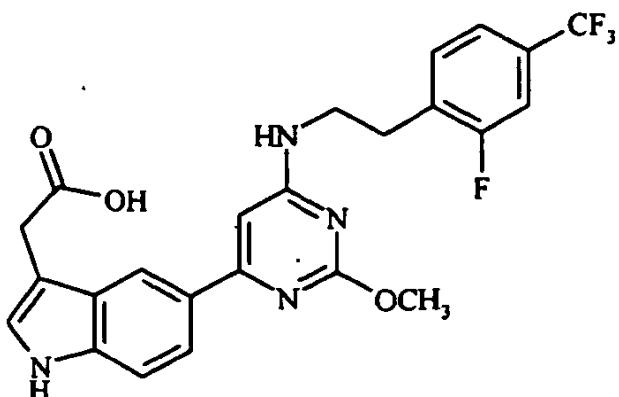
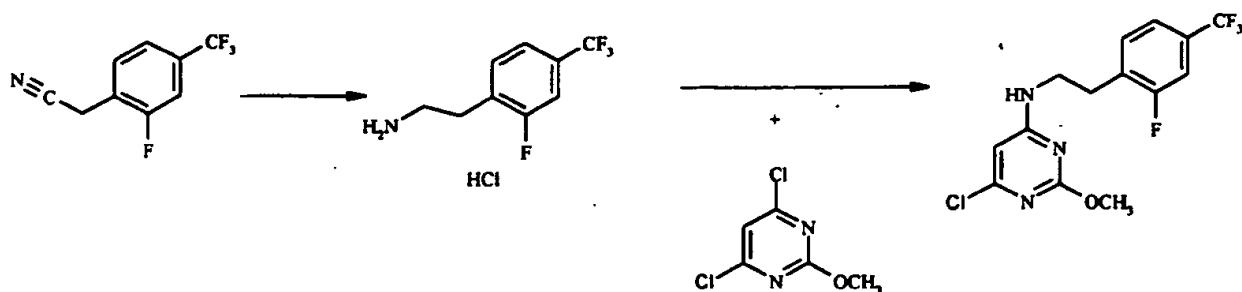
- 5 A una solución de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [100 mg, 0,218 mmol, Ejemplo 49(b)] en dimetilformamida (2 ml) se le añaden etil carbonato de 1-cloroetilo (0,053 ml, 0,392 mmol) y Cs₂CO₃ (142 mg, 0,436 mmol). La mezcla se calienta en un microondas a 110 °C durante 10 minutos, se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc de 0 a 40% en heptano para obtener 1-etoxicarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico en forma de un aceite que se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, produciendo hidrocloruro de 1-etoxicarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [80 mg, 64%, Ejemplo 50] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,94 minutos, EM: 576 (M+H). RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,36-7,80 (7H, m), 6,64 (1H, c), 6,6 (1H, s), 4,05 (2H, c), 3,96 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3 (2H, m), 1,57 (6H, s), 1,38 (3H, d), 1,15 (3H, t). Cl₅₀ = 4 nM
- 10
- 15

Ejemplo 51

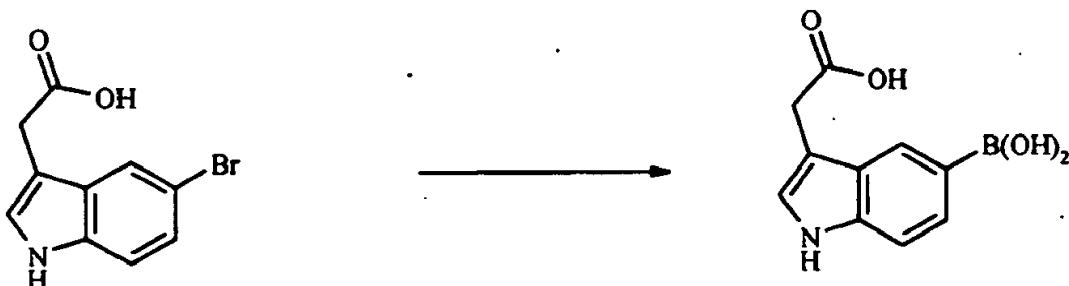
Dihidrocloruro de 2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico



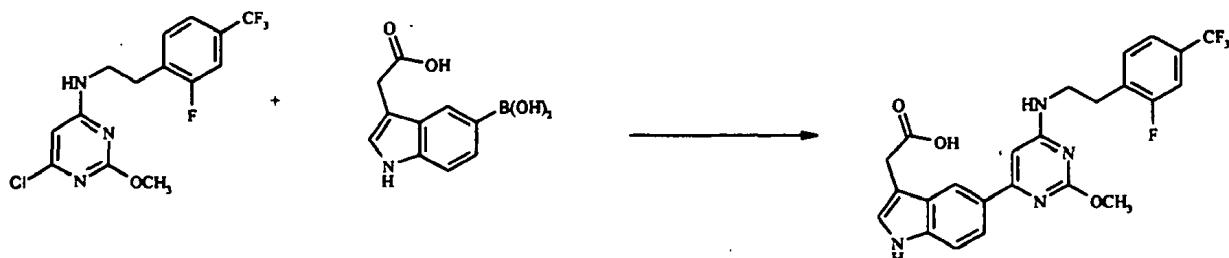
- 20 Una solución de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [100 mg, 0,218 mmol, Ejemplo 49(b)] en DCM (2 ml) se trata con HBTU (515,2 mg, 1,35 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se trata con 2-dimetilamino-etanol (0,154 ml, 1,53 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH de 0 a 7,5% en DCM para obtener 2-dimethylamino-ethyl éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxipirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico en forma de un aceite que se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter, proporcionando dihidrocloruro de 2-dimethylamino-ethyl éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [88 mg, 67%, Ejemplo 51] en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,1 minutos, EM: 531 (M+H). RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 10,16 (1H, s a), 7,3-7,82 (7H, m), 6,62 (1H, s), 4,37 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,68 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3 (2H, m), 2,63 (6H, s), 1,6 (6H, s).
- 25
- 30

Ejemplo 52Ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxy-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético**Etapa 1**5 (6-Cloro-2-metoxy-pirimidin-4-il)-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina

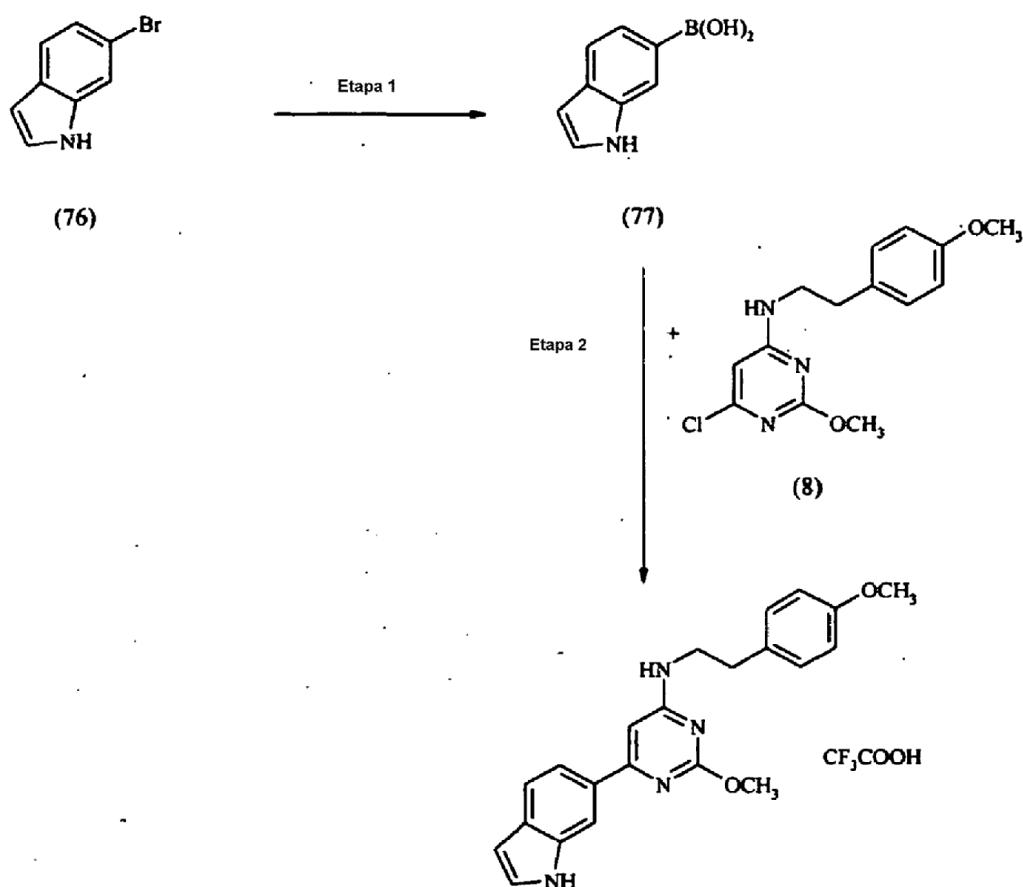
10 Se hidrogena 2-fluoro-4-trifluorometil-fenil-acetonitrilo (2 g, 9,85 mmol) con H_2 en un globo, Pd al 10%/C (522 mg, 5 mol%) en EtOH al 95% (50 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (1,64 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta que se obtiene un sólido que se lava con éter dietílico para obtener hidrocloruro de 2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamina (1,88 g, 78%) en forma de un sólido. CL/EM: 208 (M+H). Este compuesto (1,8 g, 8,7 mmol) se disuelve en EtOH (25 ml) y se trata con 4,6-dicloro-2-metoxypyrimidina [1,3 g, 7,25 mmol, Intermedio (4)] y bicarbonato sódico (1,52 g, 18,13 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 5 horas. El sólido se filtra y el EtOH se retira al vacío. El sólido se lava con una pequeña cantidad de DCM para obtener (6-cloro-2-metoxy-pirimidin-4-il)-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (2,59 g, 76%) en forma de un sólido. CL/EM: 350 (M+H).

Etapa 2Ácido 3-carboximetil-1H-indol-5-il-borónico

20 A una solución de ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (1 g, 3,94 mmol) en THF (66 ml) a -78 °C se le añade gota a gota *terc*-butillitio (1,7 M en pentano, 11,6 ml, 19,7 mmol) y se agita a -78 °C durante 30 minutos y a -30 °C durante 1 hora. Se enfriá a -78 °C y se trata gota a gota con borato de triisopropilo (4,53 ml, 19,7 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactiva con ácido clorhídrico 2 N. Esta mezcla se extrae con éter. El extracto se seca sobre sulfato sódico y se concentra para obtener un aceite que se somete a cromatografía sobre gel de sílice, produciendo ácido 3-carboximetil-1H-indol-5-il-borónico (185 mg, 20%) en forma de un sólido.

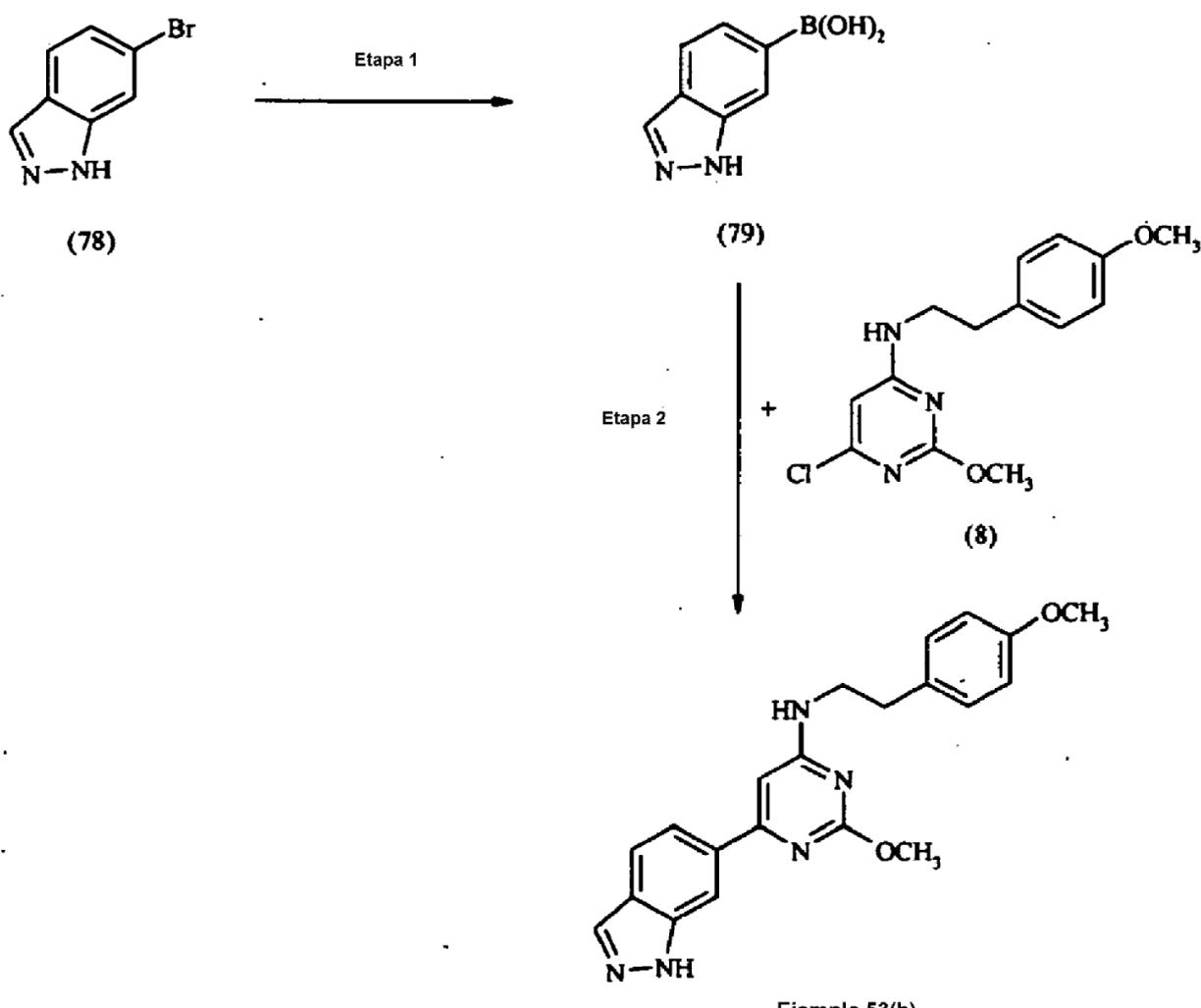
Etapa 3**Ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-1-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético**

5 A una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]amina (493 mg, 1,408 mmol) y ácido 3-carboximetil-1H-indol-5-il-borónico (370 mg, 1,689 mmol) en tolueno (9 ml), EtOH (4,5 ml) y agua (1 ml) se le añade Cs_2CO_3 (1,146 g, 3,52 mmol) y se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (81,3 mg, 5 mol%). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta en el microondas a 130 °C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añade ácido clorhídrico 1 N para ajustar el pH a aproximadamente 2. Esta mezcla se extrae tres veces con EtOAc (40 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a 10 chromatografía sobre gel de sílice para dar **ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético** [116 mg, 17%, Ejemplo 52] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,57$ minutos, EM: 489 (M+H). RMN ^1H [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 12,18 (1H, s), 11,05 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,24-7,76 (7H, m), 6,6 (1H, s), 3,87 (3H, s), 3,7 (2H, s), 3,6 (2H, m), 3 (2H, m). $\text{Cl}_{50} = 0,4$ nM

Ejemplo 53**(a) Trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio**

Ejemplo 53(a)

- 5 Etapa 1. Una solución de 6-bromoindol (200 mg, 1,02 mmol) en éter anhidro (4 ml) a -78 °C se trata gota a gota con *terc*-butillitio (solución 1,7 M en pentano, 2 ml, 3,4 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se trata gota a gota con borato de tributilo (0,822 ml, 3,06 mmol) y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se diluye con éter y esta mezcla se añade en porciones a ácido fosfórico (15 ml, 1 M), se agita durante 30 minutos y se extrae tres veces con éter (20 ml). Los extractos combinados se extraen tres veces con una solución de hidróxido sódico (20 ml, 1 N). Los extractos de hidróxido sódico combinados se acidifican con ácido fosfórico (1 M) a pH = 2 y se extraen con éter. Los extractos de éter combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para obtener ácido 1H-indol-6-il-borónico [Intermedio (77)] en forma de un sólido, que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 Etapa 2. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [205,3 mg, 0,698 mmol, Intermedio (8)] y ácido 1H-indol-6-il-borónico [135 mg, 0,84 mmol, Intermedio (77)] en acetonitrilo (3,5 ml) y solución de Na₂CO₃ (3,7 ml, 0,4 M) se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (40,5 mg, 0,035 mmol). La mezcla se calienta en microondas a 130 °C durante 20 minutos y se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran para proporcionar un residuo que se somete a HPLC prep. Gilson (columna C18, acetonitrilo a 5-100%/agua, ácido trifluoroacético a 0,1%) para producir trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio [87 mg, 33%, Ejemplo 53(a)] en forma de un aceite. CL/EM: T_R = 2,47 minutos, EM: 375 (M+H). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10 (1H, s a), 8,14-6,2 (10H, m), 3,78 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,5 (2H, m), 2,8 (2H, m).
- 15
- 20 (b) [6-(1H-Indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina

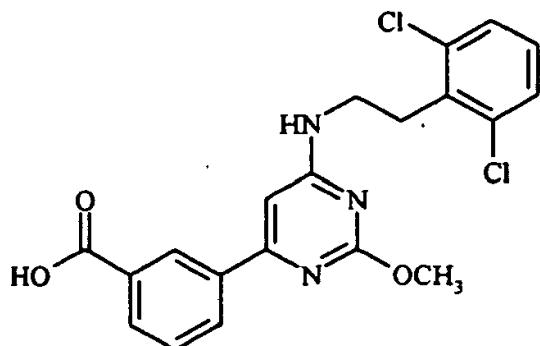


Etapa 1. Procediendo de manera similar al Ejemplo 53(a), pero sustituyendo el 6-bromoindol por 6-bromo-1H-indazol en la Etapa 1, se prepara ácido 1H-indazol-6-il-borónico [150 mg, Intermedio (79)] en forma de un sólido. Este material se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2. Procediendo de manera similar al Ejemplo 53(a), pero sustituyendo el ácido 1H-indol-6-il-borónico por ácido 1H-indazol-6-il-borónico [Intermedio (79)] en la Etapa 2 y realizando la reacción en tolueno: EtOH : agua (2,5 ml: 1,3 ml: 0,2 ml), se prepara [6-(1H-Indazol-6-il)-2-metoxipirimidin-4-il-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina [60 mg, Ejemplo 53(b)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,33$ minutos, EM: 376 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,2 (1H, s), 8,2 (1H, m), 8,1 (1H, s), 7,82 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,2 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,7 (1H, s), 3,92 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,5 (2H, m), 2,8 (2H, m). Cl_{50} 0,95 nM.

5

(c) Ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico

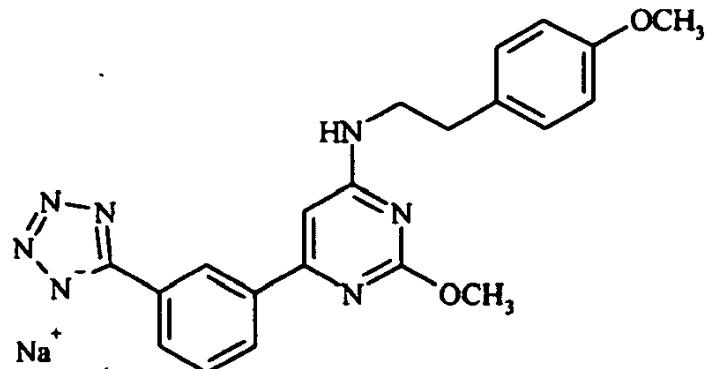


Procediendo de manera similar al Ejemplo 53(a), Etapa 2, pero sustituyendo el ácido 1H-indol-6-il-borónico por ácido 3-carboxiborónico y la (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etil]-amina [Intermedio (44)], se prepara ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico [110 mg, Ejemplo 53(c)] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,64$ minutos, EM: 418 (M+H). RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,2 (1H, s a), 8,54 (1H, s), 8,1 (1H, m), 8 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,6 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,26 (1H, m), 6,62 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,6 (2H, m), 3,22 (2H, m).

10

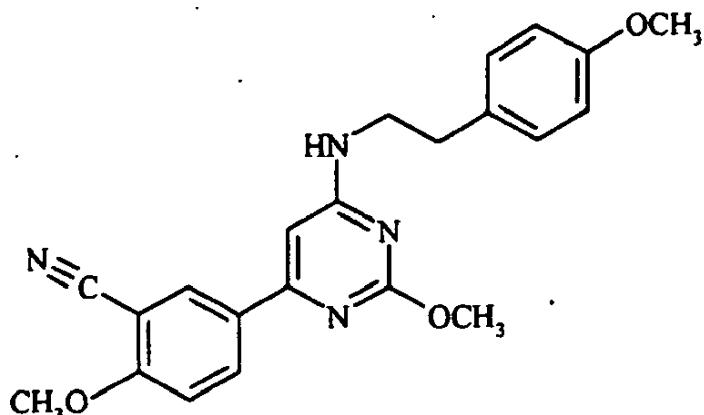
Ejemplo 54

Sal sódica de [2-(4-metoxi-fenil)-etil-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina

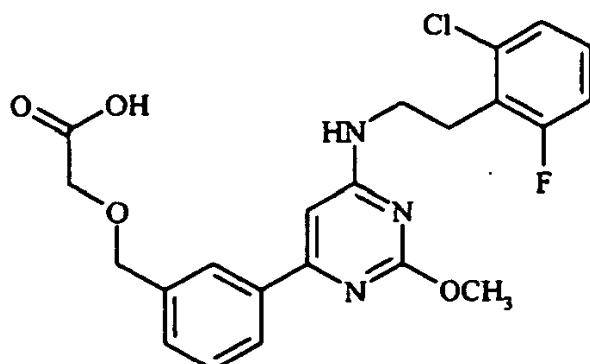


A una solución 0,5 M de metóxido sódico (10 ml, 5 mmol) en MeOH se le añade [2-(4-metoxifenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina [1,2 g, 2,97 mmol, Ejemplo 24(a)]. Despues de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentra, se filtra a través de una capa corta de sílice eluyendo con una mezcla de MeOH y DCM (1:4, v/v) y se tritura con una mezcla de heptano y éter para producir [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina, sal sódica [1,13 g, 89%, Ejemplo 54] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 2,37$ minutos, EM: 404 (M+H). $Cl_{50} = 0,4$ nM

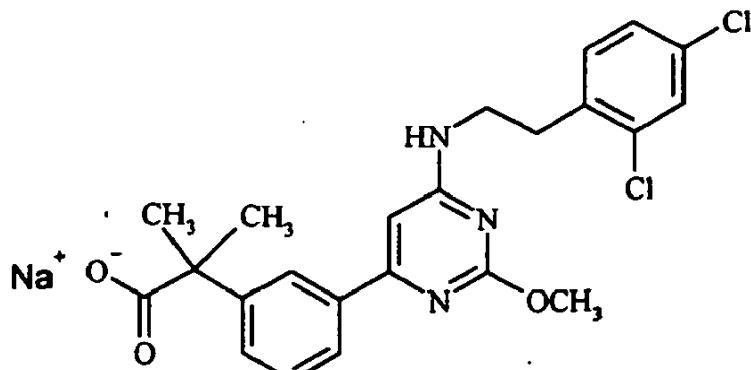
20

Ejemplo 552-Metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo

5 A una solución de oxima de 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído [0,49 g, 1,2 mmol, Ejemplo 26(c)] y trifenilfosfina (0,63 g, 2,4 mmol) en DCM (20 ml) se le añade N-cloro-succinimida (0,32 g, 2,4 mmol) a 10 °C. Después de 2 horas a 20 °C, la mezcla se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH de 5% a 10% en DCM para producir 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo [0,4 g, 85%, Ejemplo 55]. CL/EM: $T_R = 2,75$ minutos, EM: 391 (M+H).

Ejemplo 56Ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencíloxi)-acético

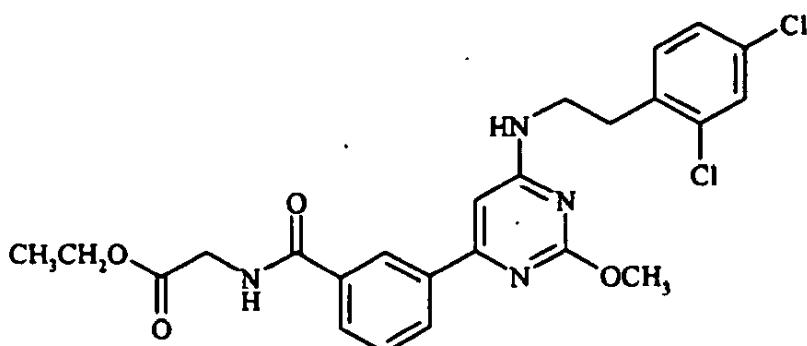
10 Una solución de (3-{6-[2-(2-chloro-6-fluorofenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol (640 mg, 1,65 mmol) y ácido bromo-acético (0,25 g, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trata con hidruro sódico (al 60%, 0,28 g, 6,94 mmol) a -30 °C. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agita durante 1 hora más y se inactiva con agua. La mezcla se diluye con agua y se lava con éter. La fase acuosa se acidifica a pH 3,8 y el sólido resultante se filtra y se seca para dar ácido (3-{6-[2-(2-chloro-6-fluorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencíloxi)-acético [3,9 g, 53%, Ejemplo 56]. El filtrado se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para producir más cantidad de ácido (3-{6-[2-(2-chloro-6-fluorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencíloxi)-acético (0,43 g, Ejemplo 56). CL/EM: $T_R = 2,43$ minutos, EM: 446 (M+H). $Cl_{50} = 0,6$ nM

Ejemplo 572-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionato sódico

5 Una solución de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropiónico [540 mg, 1,17 mmol, Ejemplo 49(b)] en MeOH (60 ml) se trata con Na₂CO₃ (187 mg, 1,78 mmol) y la mezcla se agita durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra a sequedad. Al residuo se le añade una mezcla de metanol, EtOAc y acetona. El material insoluble se retira por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se trata de nuevo con una mezcla de metanol, EtOAc y acetona, el material insoluble se retira por filtración y el filtrado se evapora. El residuo se trata de nuevo con una mezcla de metanol, EtOAc y acetona, el material insoluble se retira por filtración y el filtrado se evapora. Al residuo se le añade MeOH (1 ml) y EtOAc (5 ml), seguido de heptano hasta que la solución se volvió turbia y se formó lentamente un sólido. Se añade repetidamente heptano hasta que la solución permanece transparente. La mezcla se filtra, produciendo 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionato sódico en forma cristalina. CL/EM: $T_R = 2,34$ minutos, EM: 460 (M-Na+2H)⁺. RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,97 (1H, s a), 7,24-7,7 (7H, m), 6,57 (1H, s), 3,86 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,4 (6H, s).

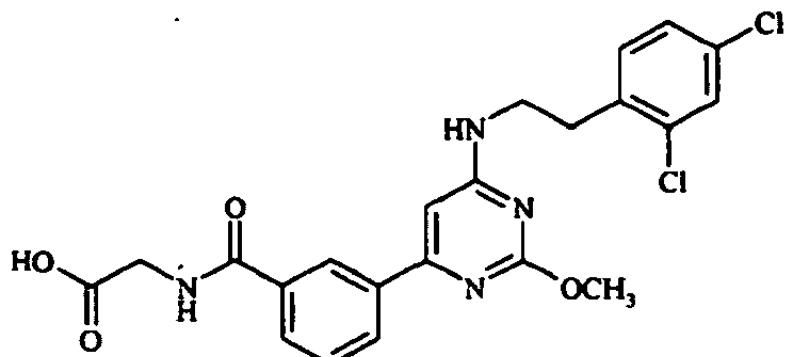
10

15

Ejemplo 58Éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético

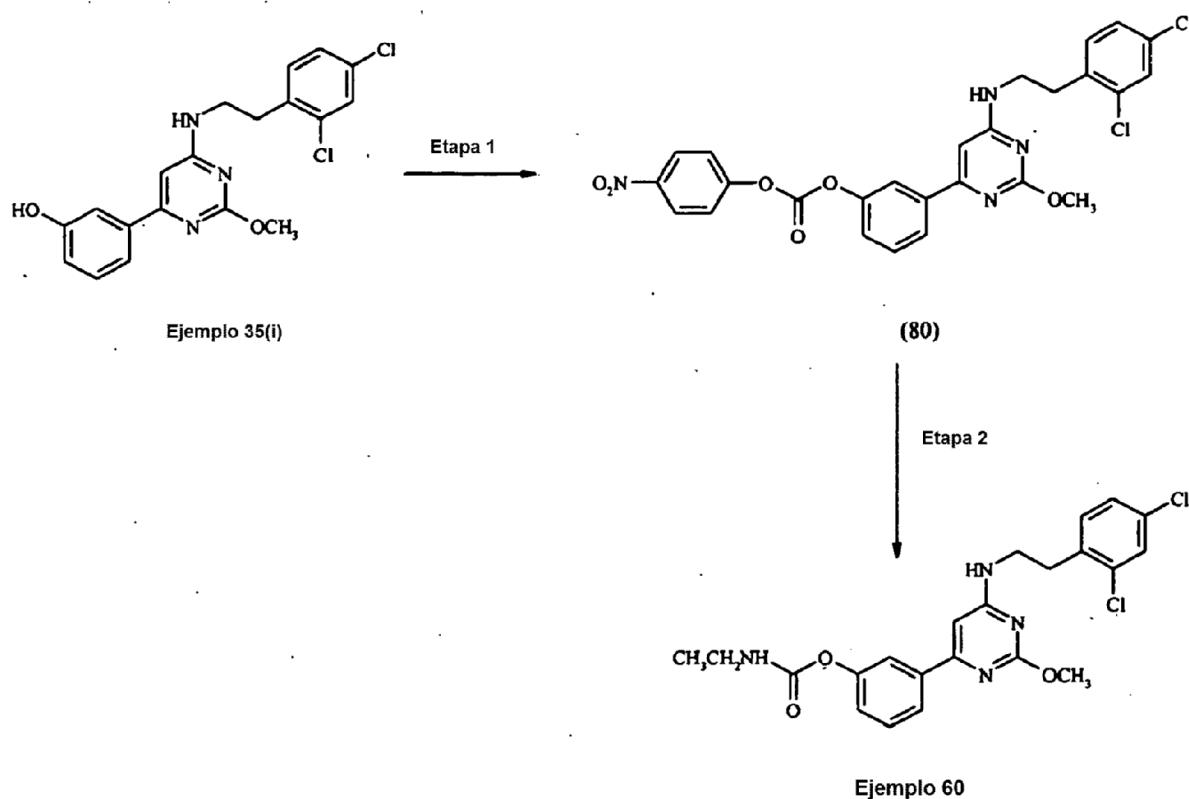
20 Una mezcla de ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico [127 mg, 0,3 mmol, Ejemplo 35(w)], tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'N'-tetrametiluronio (116 mg, 0,36 mmol), diisopropiletilamina (131 µl, 0,75 mmol) e hidrocloruro de éster etílico de glicina (63 mg, 0,45 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrae tres veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan dos veces con agua (20 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para proporcionar un sólido. El sólido se absorbe sobre sílice y se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 50%/heptano, para producir éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético [120 mg, 79%, Ejemplo 58]. EM: 503 (M+H).

25

Ejemplo 59Ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético

5 Una mezcla de éster etílico del ácido (3-{2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético [120 mg, 0,24 mmol, Ejemplo 58], hidróxido de litio (20 mg, 0,48 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml) se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10% y se extrae tres veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para proporcionar ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético [49 mg, 43%, Ejemplo 59]. CL/EM: $T_R = 2,77$ minutos, EM: 475 ($M+H$). $Cl_{50} = 0,8$ nM

10

Ejemplo 603-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico

15 Etapa 1. Una mezcla de 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol [220 mg, 0,51 mmol, Ejemplo 35(i)], diisopropiletilamina (178 μ l, 0,75 mmol) y 4-cloroformiato de nitrofenilo (123 mg, 0,61 mmol) en DCM (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vierte en agua (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se lavan dos veces con agua (25 ml) y una vez con salmuera (25 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran mediante un evaporador rotatorio para proporcionar 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil-éster del ácido

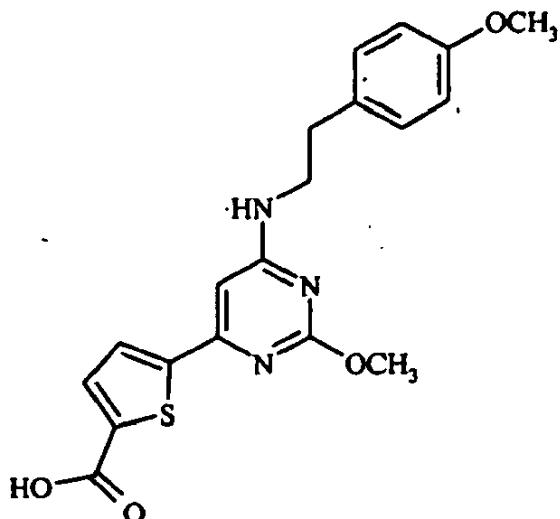
carbónico [291 mg, 102%, Intermedio (80)]. EM: 555 (M+H).

Etapa 2. Una mezcla de 4-nitro-fenil-éster de 3-[6-[2-(4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil-éster del ácido carbónico [291 mg, 0,52 mmol, Intermedio (80)] y etilamina 2 M en MeOH (0,65 ml, 1,3 mmol), en DCM, se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado que se forma se recoge por filtración, se lava con DCM y se seca al vacío para producir 3-[6-[2-(4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil-éster del ácido etil-carbámico [80 mg, 33,3%, Ejemplo 60]. CL/EM: $T_R = 1,31$ minutos EM: 461 (M+H). $Cl_{50} = 0,5$ nM

5

Ejemplo 61

Ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico



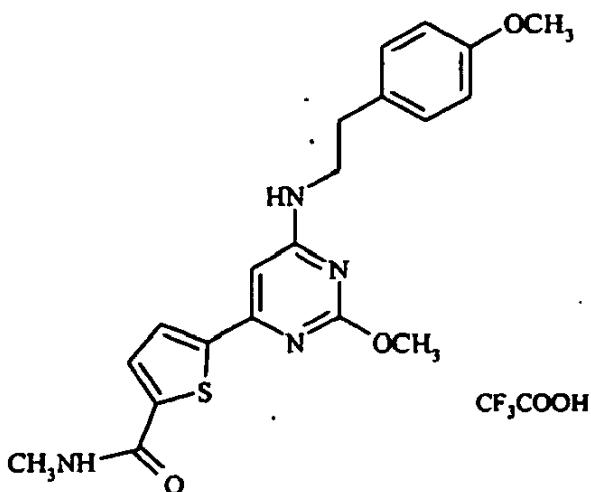
10 A una solución de 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carbaldehído [700 mg, 1,895 mmol, Ejemplo 8(b)] en acetona (20 ml) se le añade una solución de permanganato potásico (898 mg, 5,684 mmol) y $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (79 mg, 0,568 mmol) en agua (20 ml) seguido de la adición de gel de sílice (4 g). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas, se deja en reposo durante una noche, se evapora para retirar la acetona y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El producto bruto residual se disuelve en acetonitrilo a reflujo y los sólidos que se forman después de la refrigeración se recogen por filtración para producir ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico [362 mg, 50%, Ejemplo 61].

15

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico

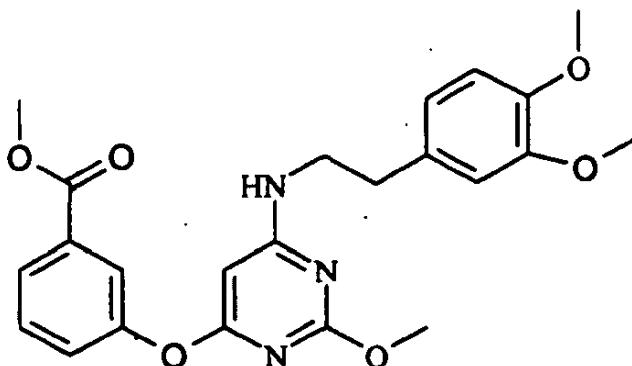
20



A una solución de ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico [168 mg, 0,45 mmol, Ejemplo 61] en dimetilformamida (15 ml) y DCM (15 ml) se le añade metilamina 2,0 M en THF (275 ml, 0,55 mmol) seguido de la adición de hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (224 mg,

0,59 mmol) y diisopropiletilamina (254 ml, 1,46 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluye con DCM y se lava varias veces con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para producir el producto bruto. El material se purifica dos veces por HPLC para producir trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-tiofeno-2-carboxílico, [29 mg, 13%, Ejemplo 62]. CL/EM: $T_R = 6,96$ minutos. EM: 399 (M+H). $Cl_{50} = 0,3$ nM

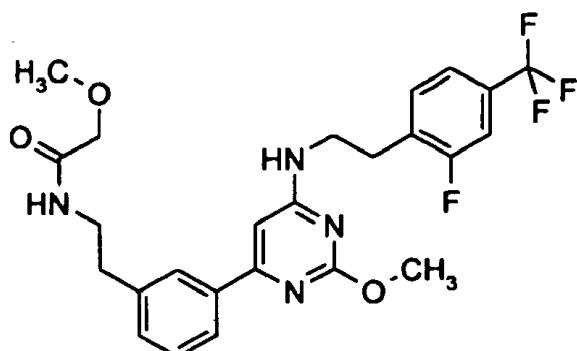
5

Ejemplo 63**Éster metílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-benzoico**

- 10 Etapa 1. Una mezcla de (6-cloro-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina [250 mg, 0,74 mmol, Intermedio (31)], éster etílico del ácido 3-hidroxi-benzoico (0,18 g, 1,1 mmol) y Cs_2CO_3 (0,48 g, 1,48 mmol) en DMF (4 ml) se calienta a 90 °C durante 15 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos se lavan (agua), se secan ($MgSO_4$), se filtran, se concentran y se someten a cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 30% en Heptano) para producir éster etílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi]-benzoico [0,29 g, 83%, Intermedio (71)]. CL/EM: $T_R = 3,7$ minutos, EM: 470 (M+H).
- 15 Etapa 2. A una mezcla del éster metílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-iloxi]-benzoico anterior [0,25 g, 0,53 mmol, Intermedio (71)] en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añade ácido 3-cloro-perroxibenzoico (al 70%, 0,26 g, 1,06 mmol). Después de 2 h a 20 °C, la mezcla se trata con un carbonato unido a resina (carbonato de MP, 3 mmol/g, 1 g, 3 mmol) y se agita durante 2 h a 20 °C. Una cromatografía de corto recorrido sobre gel de sílice (EtOAc) proporciona éster etílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metanosulfonil-pirimidin-4-iloxi]-benzoico [0,2 g, 75%, Intermedio (72)]. CL/EM: $T_R = 3,2$ minutos, EM: 502 (M+H).
- 20

Etapa 3

- 25 A una solución del éster etílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metanosulfonil-pirimidin-4-iloxi]-benzoico anterior [180 mg, 0,36 mmol, Intermedio (72)] en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añade una solución al 25% de metóxido sódico (3 ml). Después de 1 h a 20 °C, la mezcla se filtra a través de un lecho de SiO_2 (EtOAc). El filtrado se concentra para dar éster metílico del ácido 3-[6-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-iloxi]-benzoico [70 mg, 44%, Ejemplo (63)]. CL/EM: $T_R = 3,34$ minutos, EM: 440 (M+H). $Cl_{50} = 6254$ nM

Ejemplo 64**N-[2-(3-[6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida**

- 30 Etapa 1. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina [800 mg, 2,29 mmol, véase Ejemplo 52, etapa 1], ácido (3-cianometil-fenilborónico, pinacol éster (563 mg, 3,43 mmol) y Cs_2CO_3 (1,86 g, 5,72 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (15 ml) y agua (4 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (132 mg, 0,11 mmol) a temperatura ambiente.

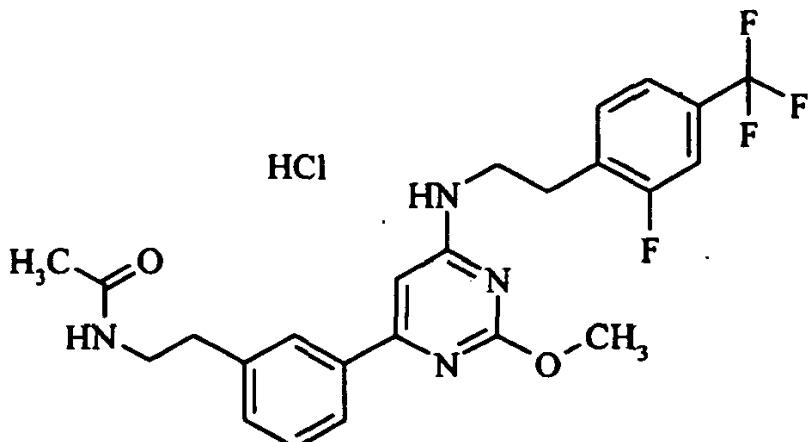
Después de 1 h a 85 °C, la mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secan ($MgSO_4$), se filtran a través de un lecho de SiO_2 y se concentran para proporcionar (3-[6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetonitrilo (1,2 g). CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos, pureza del 92%. EM: 431 (M+H).

- 5 Etapa 2. Una solución de (3-[6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetonitrilo (660 mg, 1,53 mmol) en MeOH (20 ml) y HCl concentrado (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con hidróxido de paladio sobre carbón (0,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogena durante 15 h a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno, se filtra a través de celite y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se diluye con agua, se basifica con una solución de NaOH y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran para proporcionar {6-[3-(2-amino-etil)-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (0,55 g). CL/EM: $T_R = 1,85$ minutos; EM: 435 (M+H).

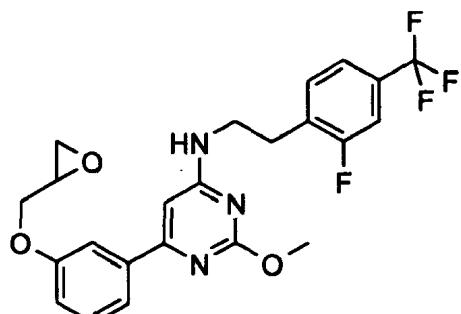
- 10 Etapa 3. Una solución de {6-[3-(2-amino-etil)-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (150 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,24 ml, 1,73 mmol) en DCM (5 ml) se trata con cloruro de metoxiacetilo (75 mg, 0,69 mmol) a 10 °C. Despues de 10 minutos a 10 °C, la mezcla se inactiva con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (8 ml), y se filtra a través de Chem-Elut lavando con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 80% en heptano a MeOH a 5% en CH_2Cl_2 para dar N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxiacetamida, que se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtAc, seguido de liofilización para proporcionar hidrocloruro de N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida [76 mg, Ejemplo 64]. CL/EM: $T_R = 2,24$ minutos, EM: 507 (M+H). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,35 (1H, s), 7,9 (1H, s a), 7,6-7,4 (7H, m), 6,65 (1H, s), 4 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,8-3,7 (2H, m), 3,4 (2H, c, $J = 6,9$ Hz), 3,25 (2H, s), 3,06 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,82 (2H, t, $J = 7,5$ Hz). $Cl_{50} = 56$ nM

Ejemplo 65

Hidrocloruro de N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida

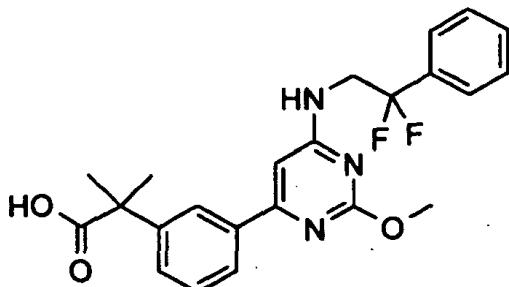


- Una solución de {6-[3-(2-amino-etil)-fenil]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina [150 mg, 0,35 mmol, véase Ejemplo 64, etapa [2] y trietilamina (0,24 ml, 1,73 mmol) en DCM (5 ml) se trata con cloruro de acetilo (54 mg, 0,69 mmol) a 10 °C. Despues de 10 min a 10 °C, la mezcla se inactiva con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (8 ml), y se filtra a través de Chem-Elut lavando con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se concentra y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 80% en Heptano a MeOH 5% en CH_2Cl_2 para dar N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida, que se trata con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en EtOAc, seguido de liofilización para proporcionar hidrocloruro de N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida [70 mg, Ejemplo 65]. CL/EM: $T_R = 2,2$ minutos, EM: 477 (M+H); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,1 (1H, s), 7,95 (1H, s a), 7,7-7,4 (7H, m), 6,65 (1H, s), 4 (3H, s), 3,8-3,75 (2H, m), 3,3 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,04 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,78 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,49 (3H, s). $Cl_{50} = 37$ nM

Ejemplo 66[2-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-oxiranilmethoxy-fenil)-pirimidin-4-il]-amina

Etapa 1. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amina [1,47 g, 4,2 mmol, véase Ejemplo 52, etapa 1], ácido (3-hidroxi-fenil)-borónico, (637 mg, 4,62 mmol) y Cs_2CO_3 (3,4 g, 10,5 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (20 ml) y agua (4 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (243 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 h a 85 °C, la mezcla se diluye con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos se secan (MgSO_4), se filtran a través de un lecho de SiO_2 y se concentran para proporcionar 3-[6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenol (2 g). CL/EM: $T_R = 2,32$ minutos; EM: 408 (M+H).

Etapa 2. A una suspensión de 3-[6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenol (280 mg, 0,68 mmol) y Cs_2CO_3 (0,44 g, 1,36 mmol) en DMF (2 ml) se le añade epiclorhidrina (80 μl , 1,02 mmol) a temperatura ambiente. Después de 4 h a 20 °C, la mezcla se diluye con agua (10 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavan con agua (2 x 20 ml), se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc a 50% en heptano para proporcionar [2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-oxiranilmethoxy-fenil)-pirimidin-4-il]-amina [0,16 g, Ejemplo 66]. CL/EM: $T_R = 2,62$ minutos; EM: 464 (M+H).

Ejemplo 67Ácido 2-[3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etyl-amino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil]-2-metil-propiónico

Etapa 1. A una solución de benzoilformato de etilo (0,36 g, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añade Desoxo-Flúor (1,1 ml, 6 mmol) a 10 °C. Después de 20 h a 20 °C, la mezcla se inactiva con agua (10 ml) y se vierte en Chem-Elut lavando con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se concentra para dar éster etílico del ácido difluorofenilacético, que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional.

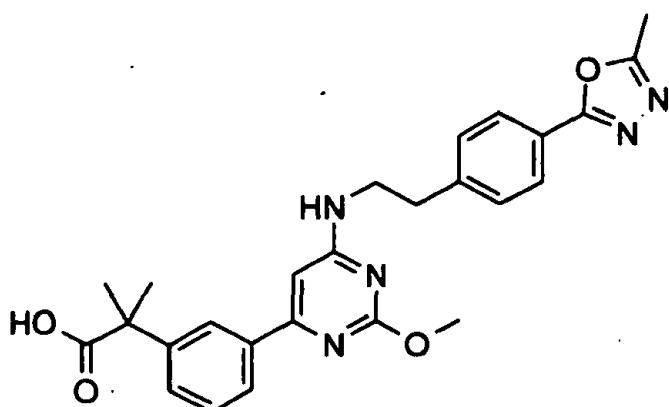
Etapa 2. Una solución del éster etílico del ácido difluorofenilacético anterior y NH_3 en MeOH (7 M, 10 ml) se calienta a 60 °C durante 2 h en un tubo a presión. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y se concentra para proporcionar 2,2-difluoro-2-fenil-acetamida (0,33 g). CL/EM: $T_R = 1,7$ minutos; EM: 172 (M+H).

Etapa 3. A una solución de 2,2-difluoro-2-fenil-acetamida (0,76 g, 4,4 mmol) en THF (5 ml) se le añade Borano en THF (1 M, 20 ml, 20 mmol) a 10 °C. Después de calentar a 70 °C durante 20 h, la mezcla se inactiva con agua (10 ml), se concentra y se somete a cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc a 90% en heptano para proporcionar 2,2-difluoro-2-fenil-etylamina (0,58 g). CL/EM: $T_R = 0,92$ minutos; EM: 158 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,45 (5H, m), 3,2 (2H, t).

Etapa 4. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (0,66 g, 3,69 mmol), 2,2-difluoro-2-feniletilamina (0,58 g, 3,69 mmol) y NaHCO_3 (0,93 g, 11,1 mmol) en EtOH a 95% (10 ml) se calienta a refluro. Después de agitar a 85 °C durante 5 h. La mezcla se diluye con agua, se filtra, se lava (agua) y se seca para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2,2-difluoro-2-fenil-etyl)-amina en forma de un sólido (0,581 g). CL/EM: $T_R = 3,17$ minutos, EM: 300 (M+H). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8,7,57-7,45 (5H, m), 6,1 (1H, s), 5,2 (1H, s), 4,2-4 (2H, m), 3,92 (3H, s).

Etapa 5. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2,2-difluoro-2-fenil-etil)-amina (0,19 g, 0,62 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenilborónico [190 mg, 0,94 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2] y Cs_2CO_3 (0,51 g, 1,6 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (10 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (36 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. Después de 6 h a 85 °C, la mezcla se diluye con agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc a 70% en heptano para proporcionar ácido 2-[3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil]-2-metil-propiónico [0,28 g, Ejemplo 67]. CL/EM: T_R = 2,82 minutos; EM: 428 (M+H). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,6 (1H, s), 8 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,5-7,4 (7H, m), 6,4 (1H, s), 4,2-4 (2H, m), 3,96 (3H, s), 1,65 (6H, s). Cl_{50} = 38 nM

5

Ejemplo 68**Ácido 2-[3-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etilamino}-pirimidin-4-il]-fenil]-2-metilpropionico**

Etapa 1. A una solución de ácido 4-[2-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-etil]-benzoico (0,41 g, 1,33 mmol), hidrazida del ácido (0,14 g, 2 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 3,99 mmol) en DMF (3 ml) se trata con tetrafluoroborato de [(benzotriazol-1-iloxy)-dimetilamino-metilen]-dimetilamonio (0,51 g, 1,6 mmol) a temperatura ambiente. Después del 15 h a 20 °C, el sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar N'-acetilhidrazida del ácido 4-[2-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-etil]-benzoico (267 mg). El filtrado se extrajo con EtOAc y se concentró para proporcionar una cantidad adicional de N'-acetil-hidrazida del ácido 4-[2-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-etil]-benzoico (100 mg). CL/EM: T_R = 2 minutos; EM: 364 (M+H).

15

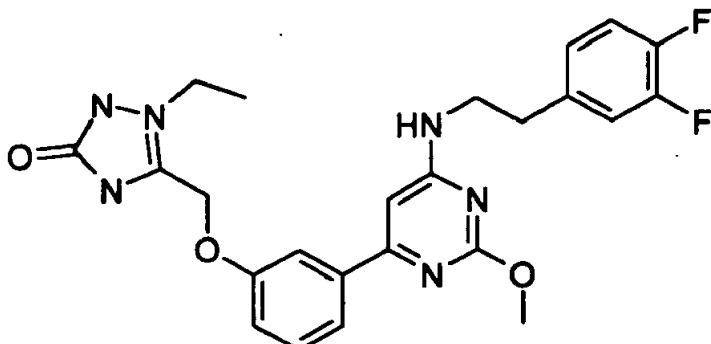
Etapa 2. Una mezcla de N'-acetilhidrazida del ácido 4-[2-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino)-etil]-benzoico (0,2 g, 0,55 mmol) y reactivo de Burgess (0,39 g, 1,65 mmol) en THF (6 ml) se coloca en un reactor de microondas. Después de 5 min a 130 °C, la mezcla se concentra en un evaporador rotatorio y se somete a cromatografía eluyendo con MeOH a 10% en CH_2Cl_2 para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-12-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)fenil]etil-amina (160 mg). CL/EM: T_R = 2,29 minutos; EM: 346 (M+H). -

25

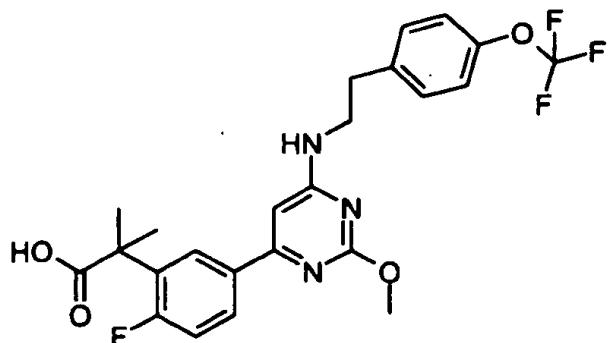
Etapa 3. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etil)-amina (0,16 g, 0,46 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenilborónico, [125 mg, 0,6 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2] y Cs_2CO_3 (0,37 g, 1,15 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (8 ml), acetonitrilo (10 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas argón durante 5 minutos y se trata con cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (II) (20 mg) a temperatura ambiente. Después de 3 h a 85 °C, la mezcla se diluye con agua (15 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con EtOAc a 80% en heptano para proporcionar ácido 2-[3-(2-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etilamino}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propiónico [55 mg, Ejemplo 68]. CL/EM: T_R = 1,82 minutos; EM: 474 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98-7,81 (4H, m), 7,5-7,27 (4H, m), 6,33 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,72-3,6 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,6 (3H, s), 1,6 (6H, s).

30

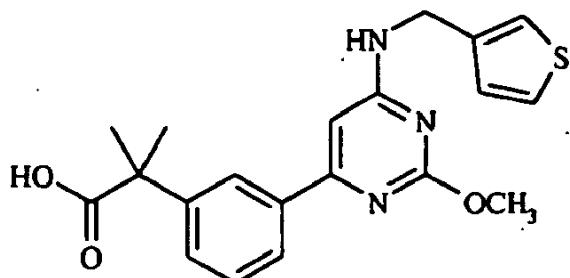
35

Ejemplo 695-(3-{6-[2-(3,4-Difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-1-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona

- 5 Etapa 1. Una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (5,05 g), nitrometano (5,3 ml) y acetato de amonio (6,3 g) en ácido acético glacial (60 ml) se calienta a 110 °C durante 16 horas, se deja enfriar y se vierte en agua (300 ml). La solución se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto combinado se lava con NaHCO₃ al 10%, agua y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora *al vacío* para proporcionar 1,2-difluoro-4-(2-nitro-vinil)benceno (4,2 g). EM: 198 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (1H, d, J = 10 Hz); 7,5 (1H, d, 10 Hz); 7,3 (2H, m), 6,95-7,15 (1H, m).
- 10 Etapa 2. A una solución de 1,2-difluoro-4-(2-nitro-vinil)benceno (1,5 g) en THF (50 ml) se le añade gota a gota hidruro de litio y aluminio (23 ml, 1 M en éter) y la solución se calienta a 40 °C durante 3 horas. La solución se enfriá, se diluye con éter y se inactiva con Na₂SO₄·10 H₂O (104 g) durante una noche. El sólido se filtra, la solución se evapora al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar 2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamina (0,81 g). EM: 170 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,9-7 (3H, m); 2,95 (2H, t), 2,7 (2H, t).
- 15 Etapa 3. Una solución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (0,7 g), 2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamina (0,66 g) y carbonato sódico (0,88 g) en EtOH (25 ml) se calienta a 80 °C durante tres horas, se vierte en agua (400 ml) y el sólido se filtra y se seca al aire para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amina (1,1 g). EM: 312 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,9-7 (3H, m); 6,05 (1H, s); 3,95 (3H, s); 3,6-3,7 (2H, m), 2,95 (2H, t).
- 20 Etapa 4: Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amina (1,6 g), ácido 3-ciano-fenilborónico (1,5 g), Cs₂CO₃ (8,3 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (45 mg) en agua (8 ml) y DME (32 ml) se calienta a 90 °C durante 16 horas. La solución se vierte en agua y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto combinado se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar 3-(6-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenol (1,1 g). EM: 379 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (1H, s); 8,2 (1H, d, J = 5,1 Hz); 7,9 (1H, d (J = 5,1 Hz)); 7,6 (1H, t), 7-7,2 (4H, m), 6,4 (1H, s), 5 (1H, m); 3,95 (3H, s); 3,7 (2H, t), 3 (2H, t).
- 25 Etapa 5. Una solución de metilgioxilato (11 g) e hidrato de hidrazina (4,7 g) en MeOH (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentra y se pone a alto vacío durante 3 horas. El residuo se suspende en THF (200 ml) y se añade isocianato de etilo (8,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se filtra y se lava con éter dietílico para proporcionar N-(2-hidroxiacetil)-N-ethylcarbamidosemicarbazida (19 g). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,2 (m, 1H); 8,6 (s, 1H); 6,3 (m, 1H); 3,9 (d, 2H, J = 0,3); 3 (c, 2H); 1 (d, 3H, J = 0,4).
- 30 Etapa 6. Se suspende N-(2-hidroxiacetil)-N-ethylcarbamidosemicarbazida (19 g) en una solución de NaOH (5,32 g) en agua (60 ml) y EtOH (240 ml). La suspensión se calienta a 82 °C durante 20 horas. La solución se acidifica a pH = 6 con HCl concentrado (22 ml) y se concentra para dar un aceite. Una porción del aceite (1,51 g) se suspende en acetonitrilo (60 ml) y se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,94 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 20 y se concentra para dar un sólido, que se tritura con Et₂O/heptanos y se filtra en una atmósfera de nitrógeno para proporcionar 5-clorometil-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (1,52 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,9 (m, 1H); 4,5 (s, 2H); 3,8 (t, 3H); 1,4 (d, 3H, J = 0,3).
- 35 Etapa 7. Una mezcla de 3-(6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenol (0,4 g) y K₂CO₃ (0,46 g) en MeOH (25 ml) se calienta a reflujo durante 30 minutos. La suspensión se enfriá a 0 °C, se añade 5-clorometil-4-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (0,12 g) y la solución se agita a 0 °C durante 30 minutos. La solución se acidifica a pH = 6 con ácido acético glacial y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH 5% en EtOAc para proporcionar 5-(3-[6-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenoximetil)-1-etil-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona (185 mg, Ejemplo 69). EM: 483 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H); 7,5-7,8 (m, 3H); 7,2-7,4 (m, 2H); 7-7,2 (m, 2H); 6,6 (s, 1H); 5,1 (s, 2H); 3,9 (s, 3H); 3,7 (c, 2H); 3,5 (m, 2H); 2,9 (t, 2H), 1,2 (d, 3H). Cl₅₀ = 143 nM

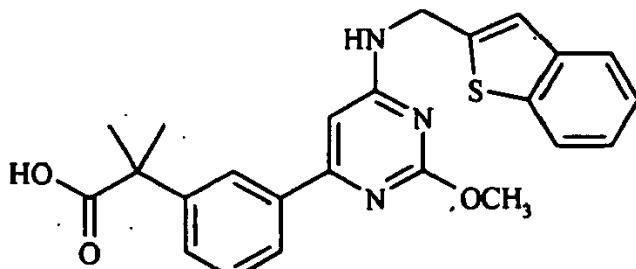
Ejemplo 70**Ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico**

- 5 Etapa 1. A una solución de ácido 5-bromo-2-fluorofenilacético (5 g) en MeOH (200 ml) se le añade ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y la solución se calienta a 64 °C durante 16 horas. La solución se evapora al vacío y el residuo se recoge en EtOAc y se lava con bicarbonato sódico a 10%, salmuera y se seca sobre sulfato sódico. La solución se filtra y se evapora al vacío para proporcionar éster metílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (5,1 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,3-7,5 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 3,9 (3H, s).
- 10 Etapa 2. Una solución de éster metílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético (3,5 g) en THF (50 ml) se enfriá a -70 °C y se añade gota a gota KOTBu (36 ml, 1 M en THF) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -65 °C. A -78 °C, se añade yodometano (2,5 ml) en una porción y se añade 18-corona-6 (0,45 g). La solución se agita a -78 °C durante 30 minutos y se deja calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se vierte en agua (300 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). El extracto orgánico combinado se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 20% en heptano para proporcionar éste metílico del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico (3,7 g). EM: 276 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,3-7,5 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 1,6 (6H, s).
- 15 Etapa 3. Una solución de éste metílico del ácido 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico (5,15 g), bis-(pinacolato)-diboro (5,24 g), Pd dppf (0,3 g) y KOAc (3,67 g) en DMSO (2 ml) y THF (200 ml) se calienta a 84 °C durante 16 horas. La solución se enfriá a 5 °C y se añade una solución de hidróxido potásico (16,6 g) en agua (150 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtra. El filtrado se acidifica a pH = 6 con ácido acético glacial (19 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto combinado se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar éster metílico del ácido 2-[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propiónico (5,3 g). EM: 323 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,3-7,5 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 1,6 (s, 6H); 1,4 (s, 12H).
- 20 Etapa 4. Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxifenil)-etil]amina (1,6 g), éster metílico del ácido 2-[2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-metil-propiónico (0,63 g), Cs₂CO₃ (11,6 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0)
- 25 (33 mg) en agua (8 ml) y DME (32 ml) se calienta a 90 °C durante 16 horas. La solución se vierte en agua y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). El extracto combinado se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (300 mg). EM: 508 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,8 (d, 1H, J = 0,3 Hz); 7,7 (m, 1H); 7,4 (d, 2H, J = 0,4 Hz); 7,2-7,3 (m, 4H); 6,6 (s, 1H); 4,2 (s, 3H); 4 (s, 3H); 3,9 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 1,65 (6H, s).
- 30 Etapa 5: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (¿debería ser este el material de partida adecuado? 1,9 g) e hidróxido sódico (2,46 g) en agua (19 ml), MeOH (19 ml) y THF (19 ml) se agita a 40 °C durante 40 horas. La solución se evapora al vacío y se acidifica a pH = 6 con HCl concentrado (1,6 ml). El sólido se filtra, se seca al aire y se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 50% en heptano para proporcionar ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (1,12 g, Ejemplo 70). EM: 494 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,8 (d, 1H, J = 0,3 Hz); 7,7 (m, 1H); 7,4 (d, 2H, J = 0,4 Hz); 7,2-7,3 (m, 4H); 6,6 (s, 1H); 4,2 (s, 3H); 3,9 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 1,65 (6H, s). Cl₅₀ = 193 nM

Ejemplo 71Ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[{(tiofen-3-il)metil}-aminol]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico

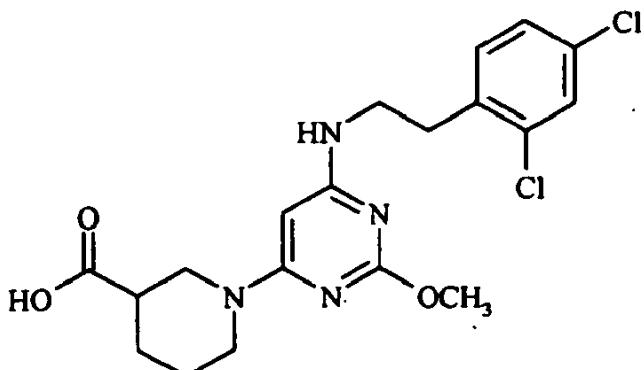
Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por C-tiofen-3-il-metilamina se prepara 6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il-tiofen-3-ilmetil-amina.

Etapa 2. Se burbujea argón a través de una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-tiofen-3-ilmetil-amina (216 mg, 0,84 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenilborónico [312 mg, 1,5 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2], Cs₂CO₃ (821 mg, 2,52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg, 0,08 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (2,5 ml) y agua (0,5 ml), durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 6 horas, el calentamiento se desconecta y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente dejando reposar durante 24 horas. La mezcla se diluye con agua (40 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[{(tiofen-3-il)metil-aminol]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [15 mg, 4,6%, Ejemplo 71 en forma de un sólido. T_R de CLEM = 1,94 minutos, EM: 384 (M+H). Cl₅₀ = 393 nM

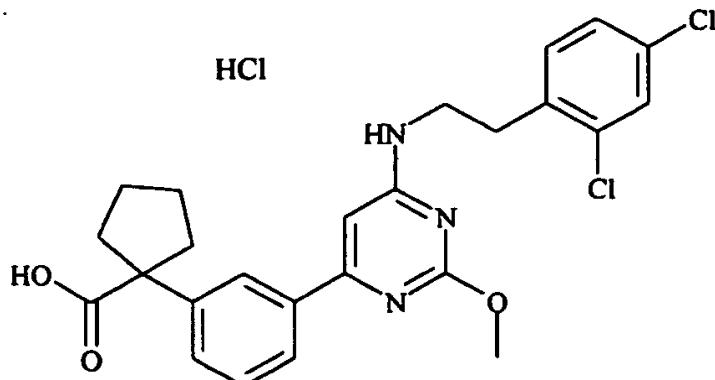
Ejemplo 72Ácido 2-(3-{6-[{benzo[b]tiofen-2-il}metil]-amino}-2-metil-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-propiónico

Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por benzo[b]tiofen-2-il-metilamina se prepara benzo[b]tiofen-2-ilmetil-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-amina.

Etapa 2. Se burbujea argón a través de una mezcla de benzo[b]tiofen-2-ilmetil-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-amina [247 mg, 0,81 mmol], ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenil borónico [304 mg, 1,46 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2], Cs₂CO₃ (792 mg, 2,43 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (92 mg, 0,08 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (2,5 ml) y agua (0,5 ml) durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 6 horas, el calentamiento se desconecta y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente dejando reposar durante 24 horas. La mezcla se diluye con agua (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 2-(3-{6-[{benzo[b]tiofen-2-il}metil-aminol]-2-metilpirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [51,6 mg, 14,7%, Ejemplo 72] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,27 minutos, EM: 434 (M+H).

Ejemplo 73**Ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidin-3-carboxílico**

- 5 En un tubo se combinan (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina [200 mg, 0,6 mmol, Intermedio (44)], ácido nipecótico (194 mg, 1,5 mmol), K₂CO₃ (249 mg, 1,8 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml). El tubo se cierra herméticamente, se calienta a 140 °C y se agita durante 5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se mantiene durante 12 horas, se diluye con agua (20 ml) y se acidifica usando HCl 3 M. Se forma un precipitado que se recoge por filtración y se seca a alto vacío para producir ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico [121 mg, 47% , Ejemplo 73] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,15 minutos, EM: 425 (M+H). Cl₅₀ = 0,8 nM
- 10

Ejemplo 74**Hidrocloruro del ácido 1-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenilciclopantanocarboxílico**

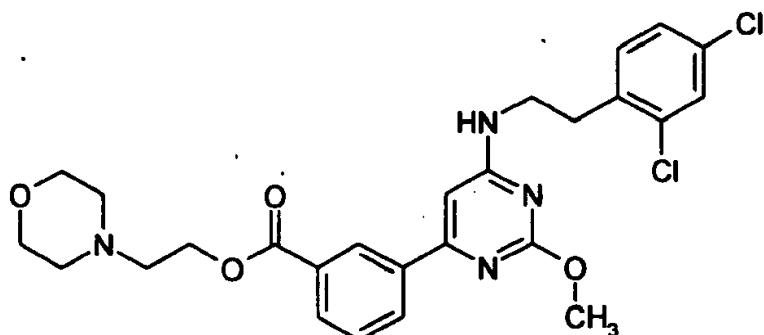
- 15 Etapa 1. Se burbujea HCl a través de una solución de ácido 3-bromofenilacético (10,5 g, 46,5 mmol) en EtOH (70 ml) se enfria a 0 °C durante 5 minutos. El matraz se tapa y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentra. El residuo de recoge con agua (80 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (70 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético [10,55 g, 93,4%] en forma de un aceite, que se usa sin purificación adicional.
- 20 Etapa 2. Se añade hidruro sódico (60% en aceite, 1,07 g, 26,8 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético [2,59 g, 10,7 mmol] y 18-corona-6 (cantidad catalítica) en N,N'-dimetilformamida (50 ml). La mezcla se agita durante 25 minutos y se añade gota a gota 1,4-dibromobutano (1,41 ml, 11,8 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agita durante 18 a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (60 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar éster etílico del ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopantanocarboxílico [2,9 g, 91%] en forma de un aceite, que se usa sin purificación adicional.
- 25 Etapa 3. Una mezcla de éster etílico del ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopantanocarboxílico [3,42 g, 11,51 mmol], hidróxido de litio (579 mg, 13,81 mmol), THF (13 ml), MeOH (13 ml) y agua (13 ml) se agita vigorosamente durante 18 horas. La mezcla se concentra y el residuo se diluye con agua (50 ml). La mezcla acuosa se acidifica con HCl concentrado a pH 1 y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopantanocarboxílico [2,5 g, 80,6%] en forma de un sólido, que se usa sin purificación adicional.

Etapa 4. Una solución de n-butillitio (2,5 M en hexanos, 5 ml, 12,48 mmol) en THF (30 ml) se enfriá a -78 °C y se añade gota a gota una solución de ácido 1-(3-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico [1,05 g, 3,9 mmol] en THF (10 ml) mediante una jeringa. La solución se añade a la misma temperatura durante 45 minutos y se trata con borato de tributilo (3,2 ml, 11,7 mmol): La mezcla de reacción se deja en agitación durante 2,5 horas y después se diluye con agua (60 ml), se acidifica con HCl 3 M y se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 3-(1-carboxi-ciclopentil)-fenilborónico en forma de un sólido, que se usa sin purificación adicional.

Etapa 5. Se burbujea argón a través de una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-amina [330 mg, 0,99 mmol], ácido 3-(1-carboxi-ciclopentil)-fenilborónico [580 mg, 2,48 mmol] y Cs₂CO₃ (808 mg, 2,48 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (4 ml) y agua (1 ml), durante un periodo de 5 minutos. A esta mezcla se le añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (116 mg, 0,1 mmol) y el recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 8 horas, la mezcla se diluye con agua (30 ml), se acidifica a pH 1 con HCl concentrado y se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 1-(3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-etylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-ciclopentanocarboxílico en forma de un sólido que se trata con HCl en acetato de etilo. Después, el material se disuelve en acetona (5 ml), se añade heptano (15 ml) y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se decanta de los cristales y se seca a alto vacío para proporcionar hidrocloruro del ácido 1-(3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-ciclopentanocarboxílico [48 mg, 9%, Ejemplo 74] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,54 minutos, EM: 486 (M+H). Cl₅₀ = 0,5 nM

Ejemplo 75

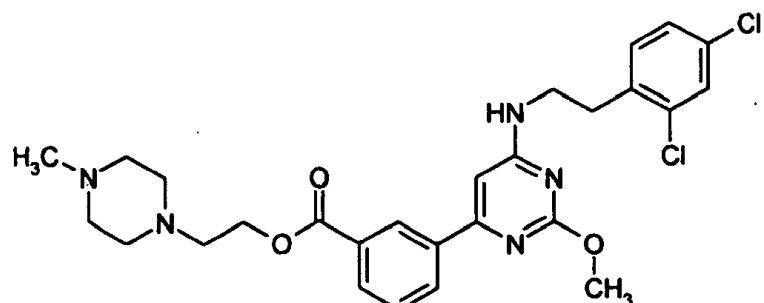
2-Morfolin-4-il-etyl éster del ácido 3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzoico



Se añade 4-dimetilaminopiridina (4,4 mg, 0,036 mmol) a una solución agitada de ácido 3-[6-[2-(2,4-diclorofenil)-etylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-benzoico (100 mg, 0,24 mmol), N-(2-hidroxietil)morfolina (29,07 µl, 0,24 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,31 ml, solución 1 M en DCM) en THF seco/DCM (6 ml, 1:1) y la mezcla de reacción se agita durante 5,5 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtra sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve con EtOAc (30 ml), se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO₂), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar 2-morfolin-4-il-etyl éster del ácido 3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metoxipirimidin-4-il)-benzoico (56 mg, Ejemplo 75). CL/EM: T_R = 2,07 minutos, EM: 534 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (1H, s), 8,3 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,1 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,5 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,42 (1H, s), 7,2 (2H, s), 6,48 (1H, s), 5,04 (1H, b), 4,5 (2H, t, J = 2 Hz), 4,05 (3H, s), 3,72 (6H, t, J = 2 Hz), 3,1 (2H, t, J = 2 Hz), 2,8 (2H, t, 2 Hz), 2,6 (4H, t, 2 Hz).

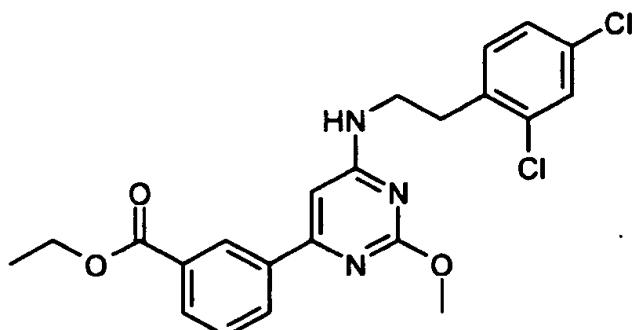
Ejemplo 76

2-(4-Metilpiperazin-1-il)-etyl éster del ácido 3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etylamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzoico

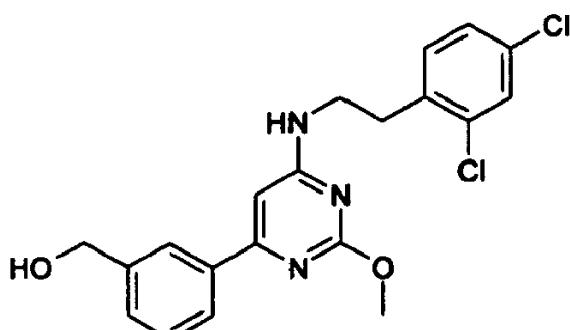


Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 75, pero sustituyendo N-(2-hidroxietil)morfolina por 1-(2-hidroxietil)-4-metilpiperazina, se prepara 2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico (47 mg, Ejemplo 76). CL/EM: $T_R = 2,04$ minutos, EM: 545 (M+H); RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,6 (1H, s), 8,3 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,1 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,55 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,42 (1H, s), 7,2 (2H, s), 6,48 (1H, s), 5,15 (1H, a), 4,5 (2H, t, J = 2 Hz), 4,05 (3H, s), 3,72 (2H, a), 3,1 (2H, t, J = 2 Hz), 2,85 (2H, t, 2 Hz), 2,7 (4H, a), 2,5 (4H, a), 2,3 (3H, s). Cl₅₀ = 7 nM

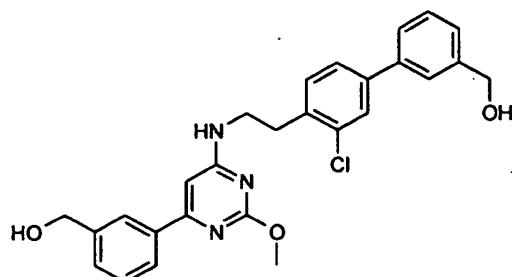
5

Ejemplo 77**Éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico**

- 10 Se añade una solución de Cs₂CO₃ (407 mg, 1,25 mmol en 2 ml de agua) a una solución agitada de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]amina (166 mg, 0,5 mmol) y ácido etilcarbonilfenilborónico (135,8 mg, 0,7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml). La mezcla se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se somete a refluxo durante 90 °C durante 6 horas. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml), se filtra sobre un lecho de Celite y los volátiles se retiran a presión reducida. El pH acuoso se ajusta a neutro (HCl 0,1 N) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO₂), eluyendo con acetato de etilo a 5-15%/DCM para proporcionar éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico (48 mg, Ejemplo 77). CL/EM: $T_R = 2,95$ minutos, EM: 447 (M+H); RMN 1H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, s), 8,3 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,55 (1H, t, J = 3,5 Hz), 7,45 (1H, s), 7,25 (2H, s), 6,5 (1H, s), 4,95 (1H, a), 4,45 (2H, c, J = 3,5 Hz), 4,05 (3H, s), 3,75 (2H, a), 3,1 (2H, t, J = 3,5 Hz), 1,45 (3H, t, 3,5 Hz). Cl₅₀ = 149 nM
- 15
- 20

Ejemplo 78**(a) (3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol**

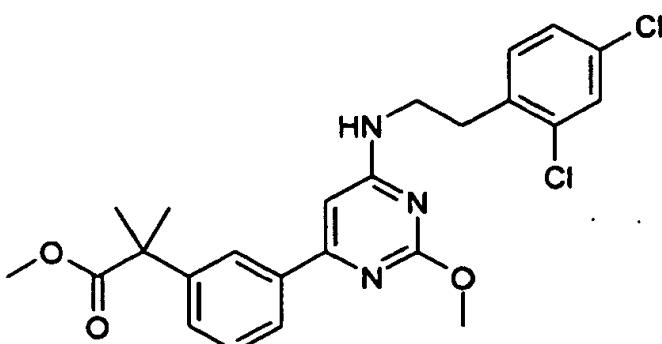
25

(b) (3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-etil}-bifenil-3-il)-metanol

En un tubo de vidrio de paredes duras, una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]amina (250 mg, 0,75 mmol), ácido 3-(hidroximetil)fenilborónico (137 mg, 0,9 mmol) y Na_2CO_3 (79,7 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo/agua (6 ml, 2:1) se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (43,5 mg, 0,04 mmol) y el tubo se cierra herméticamente y se coloca en un microondas durante 25 minutos a 130 °C. La reacción se diluye con 25 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), se eluye con EtOAc/DCM para proporcionar (3-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol [165 mg, Ejemplo 78 (a)]. CL/EM: $T_R = 2,24$ minutos, EM: 405 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (1H, s), 7,95 (1H, a), 7,48 (3H, a), 7,42 (1H, s), 7,2 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,95 (1H, a), 4,78 (2H, a), 4,05 (3H, s), 3,72 (2H, a), 3,1 (2H, t, $J = 3,5$ Hz); y para proporcionar (3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxipirimidin-4-ilamino]-etil}-bifenil-3-il)-metanol [110 mg, Ejemplo 78(b)]. CL/EM: $T_R = 2,12$ minutos, EM: 477 (M+H).

Ejemplo 79

Éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropiónico

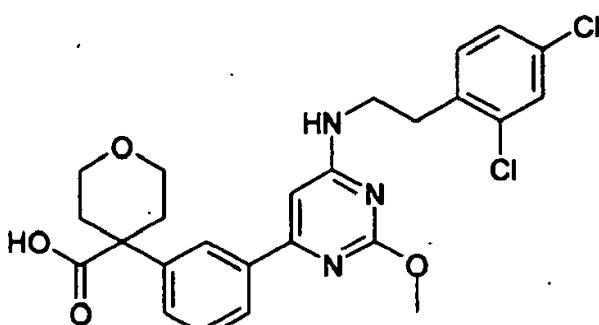


15

Se añade ácido clorhídrico (81,46 μl , solución 4 M en 1,4-dioxano, 0,33 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [100 mg, 0,22 mmol, Ejemplo 49(b)] en MeOH (8 ml) y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 65 °C. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía para proporcionar éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)etilamino]-2-metoxipirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (34 mg, Ejemplo 79). CL/EM: $T_R = 2,79$ minutos. EM: 475 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (1H, s), 7,88 (1H, a), 7,42 (3H, d, $J = 2$ Hz), 7,2 (2H, s), 6,4 (1H, s), 5,08 (1H, a), 4,05 (3H, s), 3,7 (2H, a), 3,65 (3H, s), 3,1 (2H, t, $J = 2$ Hz), 1,65 (6H, s).

Ejemplo 80

(a) Ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico



25

Etapa 1. Se burbujea cloruro de hidrógeno a través de MeOH (80 ml) y la solución se agita a 0 °C durante 10 minutos. Se añade en porciones ácido (3-bromo-fenil)-acético (30 g, 139,5 mmol) y la reacción se agita durante una noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La solución se concentra al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (200 ml), se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para proporcionar éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (32 g) que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: 230 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (2H, m), 7,25 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,6 (2H, s).

Etapa 2. Una solución de éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (0,6 g, 2,62 mmol) en N,N'-dimetilformamida seca se añade a una suspensión agitada de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 0,26 g, 6,55 mmol) en N,N'-dimetilformamida seca a 0 °C y se continúa agitando durante 20 minutos. Una solución de bis(2-bromoetil)éter (0,39 ml, 3,14 mmol) en N,N-dimetilformamida se añade gota a gota y la mezcla de reacción se agita durante una noche,

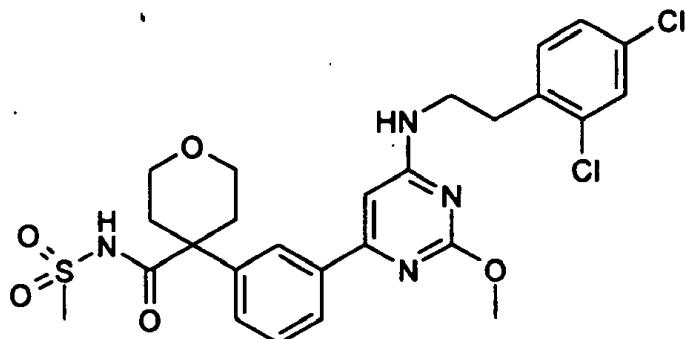
mientras se calienta a temperatura ambiente. La reacción se detiene con agua, se extrae dos veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavan con salmuera y agua, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar éster metílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (610 mg) usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: $T_R = 2,81$ minutos; EM: 299, 301 (M+H).

5 Etapa 3. Se añade hidróxido de litio (0,21 g, 5,01 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-(3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,5 g, 1,67 mmol) en metanolagua (8 ml, 3:1) y la mezcla de reacción se agita durante 5 horas a 65 °C. La mezcla se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se extrae una vez con éter dietílico, se acidifica a pH 2 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar ácido 4-(3-bromo-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (445 mg) que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: $T_R = 1,9$ minutos; EM: 283 (M-H).

10 Etapa 4. Se añade n-butillitio (2 M en pentano, 3,18 ml) a pentano seco (25 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de adición gota a gota de una solución de 4-(3-bromo-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (0,7 g, 2,45 mmol) en THF y la mezcla se agita a -78 °C durante 2 horas. La reacción se detiene con borato de tributilo (1,97 ml, 7,35 mmol) y se continúa agitando durante 1,5 horas, mientras se calienta a -20 °C. La reacción se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se extrae una vez con éter dietílico, se acidifica a pH 2 (HCl 1 N) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en DCM (15 ml), se añade gota a gota heptano (200 ml) y la mezcla se agita durante 1,5 horas. El precipitado se filtra por succión y se seca al aire para proporcionar ácido 3-(ácido 4-tetrahidro-piran-4-carboxílico)-fenilborónico (420 mg). CL/EM: $T_R = 1,16$ minutos; EM: 249 (M-H).

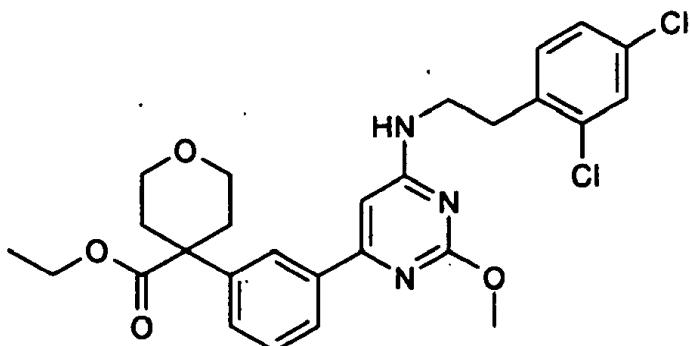
15 Etapa 5. Se añade una solución de Cs_2CO_3 (1,5 g, 4,6 mmol en 15 ml de agua) a una solución agitada de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,61 g, 1,84 mmol) y ácido 3-(ácido 4-tetrahidro-piran-4-carboxílico)-fenilborónico (0,6 g, 2,4 mmol) en 1,2-dimetoxietano (45 ml). La mezcla se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (64 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se somete a refljo durante 90 °C durante una noche. La reacción se enfria a temperatura ambiente, se diluye con agua (150 ml), se filtra sobre un lecho de celite y los volátiles se retiran al vacío. La solución acuosa se acidifica lentamente (pH 4-5, HCl 0,1 N) con agitación vigorosa, que se continua durante 2 horas. El precipitado formado se filtra por succión y se seca al aire para proporcionar ácido 4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico [605 mg, Ejemplo 80(a)]. CL/EM: $T_R = 2,26$ minutos, EM: 502, 504 (M+H), RMN ^1H [300 MHz, $(\text{CD}_3\text{SO})_2\text{SO}$]: δ 12,75 (1H, a) 8 (1H, s), 7,8 (1H, a), 7,55 (2H, a), 7,45 (2H, s), 7,35 (2H, s), 6,55 (1H, s), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, m), 3,5 (4H, m), 2,95 (2H, t, $J = 2$ Hz), 2,4 (2H, m), 1,85 (2H, m). $\text{Cl}_{50} = 0,05$ nM.

(b) N-[4-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida



35 Se añade hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (60,4 mg, 0,31 mmol) a una solución enfriada con hielo de ácido 4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico [150 mg, 0,3 mmol, Ejemplo 80(a)], metanosulfonamida (30 mg, 0,31 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (38,5 mg, 0,3 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agita durante una noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar N-[4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida [65 mg, Ejemplo 80(b)]. CL/EM: $T_R = 2,54$ minutos; EM: 579, 581 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,45 (3H, m), 7,2 (2H, s), 6,4 (1H, s), 5,38 (1H, s), 4 (3H, s), 3,65-3,9 (6H, m), 3,2 (3H, s), 3,08 (2H, t, $J = 3,5$ Hz), 2,45 (2H, s), 2,18 (2H, m). $\text{Cl}_{50} < 1$ nM

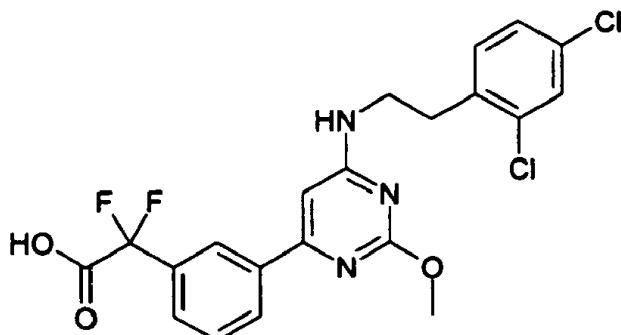
(c) Éster etílico del ácido 4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



Se añade cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 20 μ l, 0,08 mmol) a una solución de ácido 4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico [20 mg, 0,04 mmol, Ejemplo 80(a)] en alcohol etílico (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 75 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se detiene con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar éster etílico del ácido 4-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico [16 mg, Ejemplo 80(c)]. CL/EM: T_R = 2,74 minutos; EM: 530, 532 ($M+H$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (1H, s), 7,9 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,4-7,55 (3H, m), 7,2 (2H, s), 6,4 (1H, s), 5 (1H, a), 4,18 (2H, c, J = 2 Hz), 4,05 (3H, s), 3,98 (2H, m), 3,75 (2H, a), 3,65 (2H, t, J = 3,5 Hz), 3,1 (2H, t, J = 2 Hz), 2,6 (2H, d, J = 4 Hz), 2,1 (2H, m), 1,2 (3H, t, J = 2 Hz). Cl_{50} = 223 nM

Ejemplo 81

(a) Ácido (3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-difluoroacético



15 Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 80 (a), etapa 1, pero sustituyendo alcohol metílico por alcohol etílico para proporcionar éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético. CL/EM: T_R = 1,82 minutos; EM: 243, 245 ($M+H$).

20 Etapa 2. Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)-amida sódica (1 M en THF, 27,14 ml, 27,14 mmol) a éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (3 g, 12,34 mmol) en THF seco a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y la solución se agita durante 20 minutos. Una solución de N-fluorobencenosulfonimida (8,56 g, 27,14 mmol) en THF se añade gota a gota y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 3,5 horas. La reacción se retira con HCl (0,02 N, 150 ml); se extrae dos veces con DCM. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar éster etílico del ácido (3-bromofenil)-difluoroacético (2,7 g), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: T_R = 3,07 minutos; EM: 279, 281 ($M+H$); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 3,5 Hz), 4,35 (2H, c, J = 2,5 Hz), 1,32 (3H, t, J = 2,5 Hz).

25 Etapa 3. Se añade hidróxido de litio (0,13 g, 3,12 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (3-bromo-fenil)-difluoroacético (0,29 g, 1,04 mmol) en metanolagua (8 ml, 3:1) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se extrae una vez con éter dietílico, se acidifica a pH 2 y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío para proporcionar ácido (3-bromofenil)-difluoroacético (250 mg), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: T_R = 2,26 minutos; EM: 249, 251($M-H$).

30 Etapa 4. Se añade n-butillitio (2 M en pentano, 5,18 ml, 10,35 mmol) a pentano seco (30 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de la adición gota a gota de una solución de ácido (3-bromo-fenil)-difluoroacético (1 g, 3,98 mmol) en THF, y la mezcla se a agita a -78 °C durante 2 horas. La reacción se detiene con borato de tributilo

(3,2 ml, 11,94 mmol) y se agita durante 1,5 horas, mientras se calienta a -20 °C. La reacción se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se extrae una vez con éter dietílico, se acidifica a pH 2 (HCl 1 N) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en DCM (15 ml), se añade gota a gota heptano (200 ml) y la mezcla se agita durante 1,5 horas. El precipitado se filtra por succión y se seca al aire para proporcionar ácido 3-(ácido difluoroacético)fenilborónico (310 mg). CL/EM: $T_R = 0,68$ minutos, EM: 215 (M-H).

5

Etapa 5. Se añade una solución de Cs_2CO_3 (0,41 g, 1,25 mmol en 4 ml de agua) a una solución agitada de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,17 g, 0,5 mmol) y ácido 3-(ácido difluoroacético)fenilborónico (0,13 g, 0,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml). La mezcla se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 90 °C durante una noche. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con agua (150 ml), se filtra sobre un lecho de celite y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se acidifica lentamente a (pH 4-5, HCl 0,1 N) y la mezcla se agita durante 2 horas. El precipitado formado se filtra por succión y se seca al aire para proporcionar ácido (3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-difluoroacético [160 mg, Ejemplo 81(a)]. CL/EM: $T_R = 2,19$ minutos; EM: 468, 470 (M+H); RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 8,08 (2H, a), 7,7 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,35 (2H, s), 6,65 (1H, s), 3,92 (3H, s), 3,65 (2H, a), 3 (2H, t, $J = 2$ Hz). $Cl_{50} = 0,02$ nM

10

15

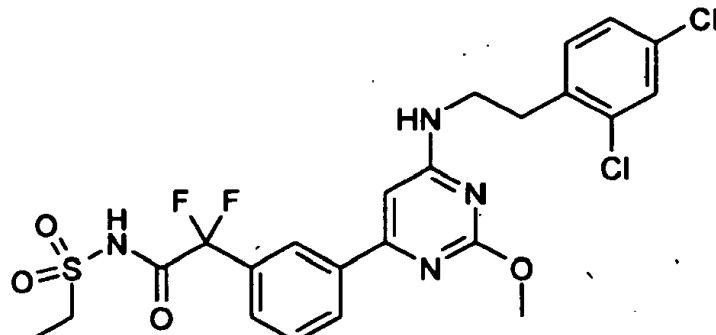
(b) [2-(3-(6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido etanosulfónico

20

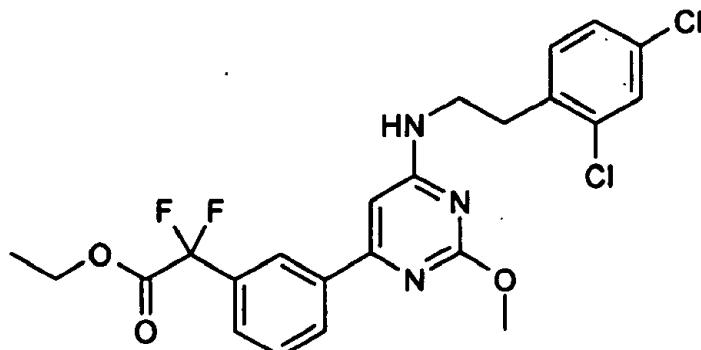
25

30

Se añade hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (43 mg, 0,22 mmol) a una solución enfriada con hielo en agitación de ácido (3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-difluoroacético [100 mg, 0,21 mmol, Ejemplo 81 (a)], etanosulfonamida (24,5 mg, 0,22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (26,1 mg, 0,21 mmol) en DCM seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche a 60 °C. La mezcla se concentra al vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía para proporcionar [2-(3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido etenosulfónico [35 mg, Ejemplo 81(b)]. CL/EM: $T_R = 2,31$ minutos; EM: 559, 561 (M+H); RMN 1H [300 MHz, CD_3OD]: δ 8,18 (1H, a), 8,05 (1H, a), 7,75 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,5 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,28 (2H, c, $J = 4$ Hz), 6,55 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,7 (2H, c), 3,18 (2H, c, $J = 4$ Hz), 3,08 (2H, t, $J = 3,5$ Hz), 1,15 (3H, t; $J = 4$ Hz), $Cl_{50} = 0,1$ nM



(c) Éster etílico del ácido (3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-difluoroacético

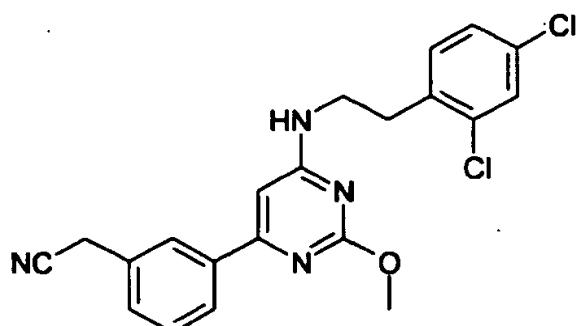


35

Se añade cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 52 µl, 2,1 mmol) a una solución de ácido (3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-difluoroacético [65 mg, 0,14 mmol, Ejemplo 81(a)] en alcohol etílico (6 ml) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se detiene con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se

concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía para proporcionar éster etílico del ácido (3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-difluoroacético [18 mg, Ejemplo 81(c)]. CL/EM: $T_R = 3,19$ minutos; EM: 496, 498 ($M+H$); RMN 1H [300 MHz, $CDCl_3$]: δ 8,18 (2H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,7 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 7,55 (1H, t, $J = 3,5$ Hz), 7,4 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,18 (2H, s), 6,45 (1H, s), 5,08 (1H, a), 4,3 (2H, c, $J = 4$ Hz), 4,05 (3H, s), 3,72 (2H, a), 3,08 (2H, t, $J = 3,5$ Hz), 1,3 (3H, t, $J = 4$ Hz).

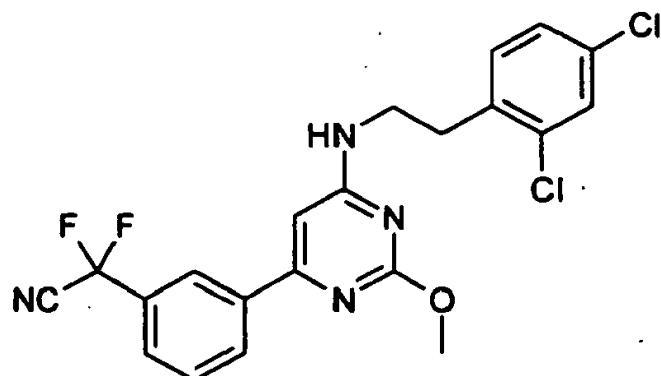
5

Ejemplo 82**(a) (3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetonitrilo**

Se añade una solución de Cs_2CO_3 (1,63 g, 5 mmol en 4 ml de agua) a una solución agitada de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,66 g, 2 mmol) y ácido cianometilfenilborónico (0,68 g, 2,8 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml). La mezcla se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se somete a reflugio durante 90 °C durante una noche. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con agua (100 ml) y se agita durante 45 minutos. El precipitado formado se filtra. El sólido se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar (3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-acetonitrilo [585 mg, Ejemplo 82(a)]. CL/EM: $T_R = 2,47$ minutos; EM: 413,415 ($M+H$).

10

15

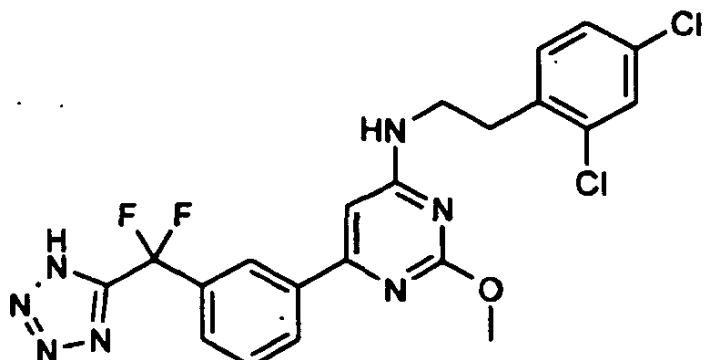
(b) (3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)difluoro-acetonitrilo

Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)-amida sódica (1 M en THF, 0,53 ml, 0,53 mmol) a una solución agitada de (3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil) acetonitrilo (0,1 g, 0,24 mmol) en THF seco a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se continua agitando durante 20 minutos. Después, se añade gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (0,17 g, 0,53 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 3 horas. La reacción se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar (3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-difluoro-acetonitrilo [15 mg, Ejemplo 82(b)]. CL/EM: $T_R = 3,34$ minutos; EM: 449, 451 ($M+H$).

20

25

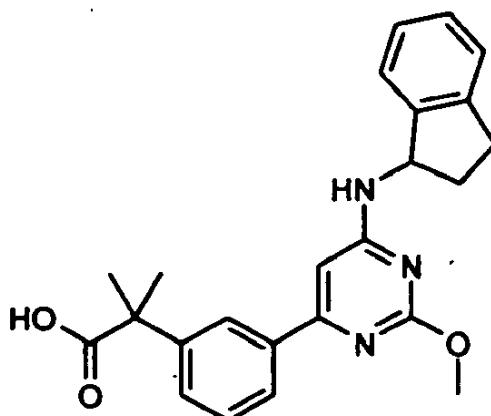
(c) [2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-[6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil}-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina



Se añade azida sódica (10 mg, 0,15 mmol) a una solución en agitación de (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acetonitrilo (50 mg, 0,11 mmol) en N,N'-dimetilformamida (4 ml) y la reacción se agita durante 4 horas a 80 °C. La reacción se detiene con agua, se acidifica a pH 2 (HCl 0,05 N) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se diluye en tolueno y se concentra al vacío para proporcionar [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil}-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina [45 mg, Ejemplo 82(c)]. CL/EM: $T_R = 2,29$ minutos, CLEM: 492, 494 (M+H). $Cl_{50} = 0,1$ nM

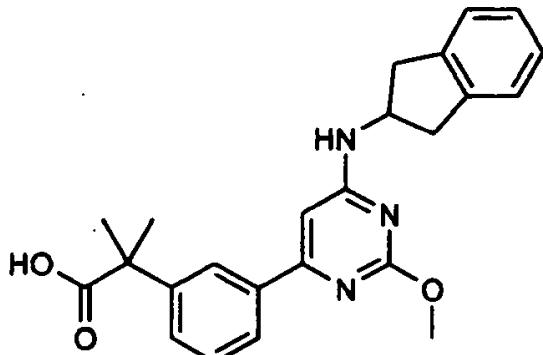
10 **Ejemplo 83**

(a) Ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico



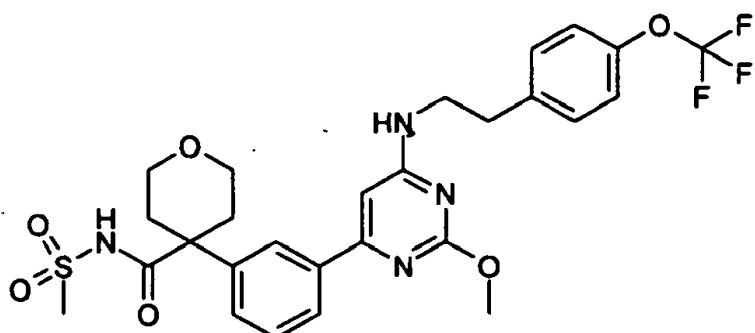
Etapa 1. Una solución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (1 g, 5,59 mmol), 2-aminoindano (0,72 ml, 5,59 mmol) y bicarbonato sódico (0,7 g, 8,38 mmol) en EtOH (25 ml) se somete a refluro durante una noche. La reacción se enfria a temperatura ambiente, se detiene con agua (100 ml) y se agita durante una hora. El precipitado formado se filtra por succión y se seca al aire para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-indan-1-il-amina (1,5 g). CL/EM: $T_R = 3,35$ minutos, CLEM: 276, 278 (M+H).

Etapa 2. Se añade una solución de Cs_2CO_3 (0,32 g, 1 mmol, en 2 ml de agua) a una solución agitada (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-indan-1-il-amina (0,11 g, 0,4 mmol) y ácido 3-(ácido 2-metilpropiónico)fenilborónico (0,1 g, 0,48 mmol) en 1,2-dimetoxietano (8 ml). La mezcla se desgasifica sobre nitrógeno durante 10 minutos, se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (18,49 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se somete a refluro a 90 °C durante una noche. La reacción se enfria a temperatura ambiente, se diluye con agua (60 ml), se filtra sobre un lecho de celite y los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se acidifica (pH 4-5, HCl 0,1 N), se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/DCM para proporcionar ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico [74 mg, Ejemplo 83(a)]. CL/EM: $T_R = 2,27$ minutos; CL/EM: 404 (M+H). $Cl_{50} = 83$ nM

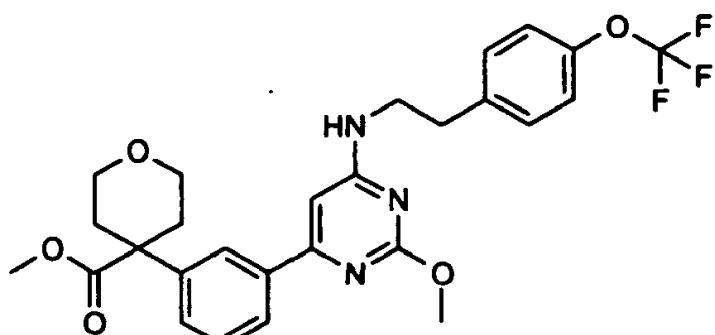
(b) Ácido 2-{3-[6-(Indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico

Etapa 1. Procediendo de una manera similar que en el Ejemplo 83(a), etapa 1, pero sustituyendo 2-aminoindan por 1-aminoindano para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-indan-2-il-amina. CL/EM: $T_R = 3,35$ minutos; EM: 276, 278 ($M+H$).

Etapa 2. Se procede de una manera similar a la del Ejemplo 83(a), etapa 2, pero sustituyendo (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-indan-1-il-amina por (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-indan-2-il-amina para proporcionar ácido 2-{3-[6-(indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico. CL/EM: $T_R = 2,53$ minutos, EM: 404 ($M+H$).

Ejemplo 8410 (a) N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida

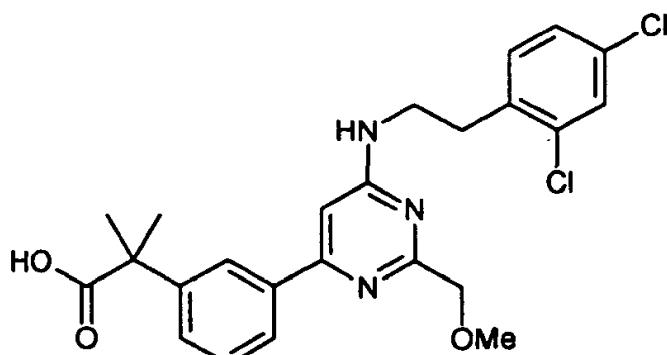
Se añadió hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (39 mg, 0,2 mmol) a una solución enfriada con hielo de ácido N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (100 mg, 0,19 mmol), metanosulfonamida (19,3 mg, 0,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23,6 mg, 0,19 mmol) en DCM seco en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO_2), eluyendo con acetato de etilo/heptano para proporcionar N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida [86 mg, Ejemplo 84(a)]. CL/EM: $T_R = 2,52$ minutos, CLEM: 595 ($M+H$). $\text{Cl}_{50} = 0,7 \text{ nM}$

(b) Éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico

Se añade cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 43,5 µl, 0,17 mmol) a una solución ácido N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (45 mg, 0,09 mmol) en alcohol metílico (4 ml) y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 70 °C. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y se detiene con agua. Los volátiles se retiran al vacío. La fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía (columna empaquetada de SiO₂) y se eluye con acetato de etilo/heptano para proporcionar éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico [86 mg, Ejemplo 84(b)]. CL/EM: T_R = 2,48 minutos, EM: 532 (M+H). Cl₅₀ = 70 nM

Ejemplo 85

Ácido 2-(3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoximetil-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-propiónico



Etapa 1. Se burbujea gas de ácido clorhídrico a través de una solución de metoxiacetonitrilo (26 g, 0,37 mol) en EtOH (22 ml) y éter dietílico (118 ml), que se enfriá a -10 °C durante veinte minutos. El recipiente de reacción se tapa y se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfriá a -10 °C. El sólido que se forma se recoge por filtración, se lava con éter dietílico y se seca al aire para proporcionar hidrocloruro de éster etílico del ácido 2-metoxi-acetimidídico (49,3 g, 87%) en forma de un sólido.

Etapa 2. Se burbujea gas de amoniaco a través de una solución de hidrocloruro de éster etílico del ácido 2-metoxi-acetimidídico (49,3 g, 0,32 mol) en EtOH (240 ml), que se enfriá a -10 °C durante 20 minutos. El recipiente de reacción se tapa y se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra al vacío para proporcionar hidrocloruro de 2-metoxi-acetamidina (35 g, 88%) en forma de un sólido.

Etapa 3. A una solución de hidrocloruro de 2-metoxi-acetamidina (20,18 g, 0,16 mol) y malonato de dietilo (24,6 ml, 0,16 mol) en EtOH (150 ml) se le añade una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite (14,3 g, 0,36 mol). La mezcla se calienta a reflujo y se agita durante 16 horas. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se diluye con agua (100 ml) y se extrae con EtOAc (75 ml). La capa acuosa se acidifica a pH 3 con HCl y se extrae tres veces con EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos de la solución ácida se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar 2-metoximetil-pirimidin-4,6-diol (20 g, 80%) en forma de un aceite.

Etapa 4. Una solución de 2-metoximetil-pirimidin-4,6-diol (2,3 g, 14,7 mmol), trietilamina (2,9 ml, 20,58 mmol) y oxicloruro de fósforo (8,8 ml, 94,08 mmol) se calienta a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se vierte sobre hielo (100 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar 4,6-dicloro-2-metoximetil-pirimidina (2 g, 70%) en forma de un aceite.

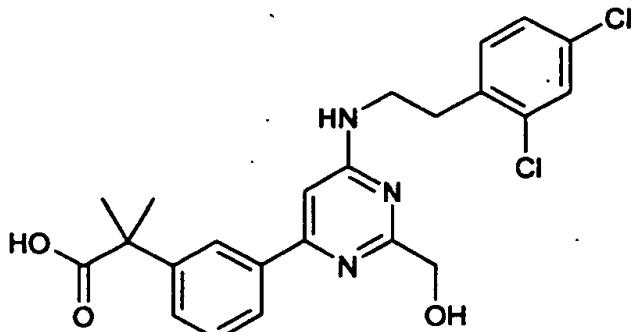
Etapa 5. Una solución de 4,6-dicloro-2-metoximetil-pirimidina (250 mg, 1,3 mmol), 2-(2,4-diclorofenil)-etilamina (196 µl, 1,3 mmol) y bicarbonato sódico (218 mg, 2,6 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a 80 °C durante tres horas, se vierte en agua (20 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 30%:heptano para proporcionar (6-cloro-2-metoximetil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-amina (200 mg, 44%) en forma de un sólido.

Etapa 6. Se burbujea argón a través de una mezcla de (6-cloro-2-metoximetil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]amina (200 mg, 0,58 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenilborónico [266 mg, 1,28 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2], Cs₂CO₃ (1,56 g, 2,52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (69 mg, 0,06 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (4 ml) y agua (1 ml), durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se diluye con agua (40 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 40%:heptano para proporcionar ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoximetil-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico [165 mg, 60%, Ejemplo 85] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,59 minutos, EM: 474 (M+H).

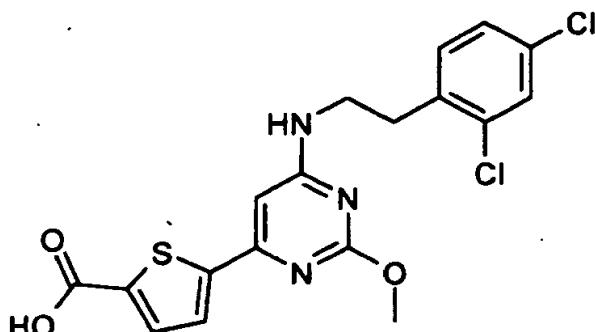
$\text{Cl}_{50} = 2,7 \text{ nM}$

Ejemplo 86

Ácido 2-(3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroximetil-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico

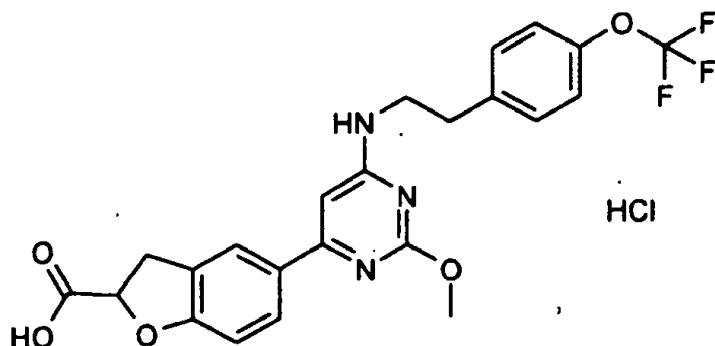


- 5 Etapa 1. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidina (2,66 g, 13,6 mmol), 2-(2,4-diclorofenil)-etilamina (2,26 ml, 15 mmol) y bicarbonato sódico (2,29 g, 27,2 mmol) en EtOH (35 ml) se calienta a 85 °C durante 1 hora y se vierte en agua (100 ml). El precipitado sólido se recoge por filtración y se disuelve en EtOH caliente (75 ml). Después de enfriar durante una noche, los cristales que se forman se recogen por filtración y se secan para proporcionar (6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-amina (3,43 g, 72%) en forma de un sólido.
- 10 Etapa 2. Una mezcla de (6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (3,36 g, 9,64 mmol) en DCM (100 ml) se enfriá a 0 °C y se añade en porciones ácido 3-cloroperoxibenzoico a 70% (5,99 g, 24,29 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 3 horas y se calienta a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra para retirar el precipitado y se lava con DCM (100 ml). El filtrado se lava dos veces con NaOH 3 N (40 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para proporcionar (6-cloro-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]-amina (3,04 g, 83%) en forma de un sólido.
- 15 Etapa 3. Una solución de (6-cloro-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (821 mg, 2,16 mmol) en THF (15 ml) se enfriá a 0 °C. Una solución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (5,4 ml, 5,4 mmol) se añade y la mezcla se agita durante 30 minutos antes de añadir agua (30 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 30%:heptano para proporcionar (6-cloro-2-vinil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (600 mg) en forma de un sólido.
- 20 Etapa 4. A una solución de (6-cloro-2-vinil-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (240 mg, 0,73 mmol) en THF (2 ml), acetona (2 ml) y agua (2 ml) se le añade N-oxido de 4-metilmorfolina (342 mg, 2,92 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (153 µl, 0,015 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas, se añade una solución de bisulfito sódico (728 mg, 7 mmol) en agua (15 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar 1-[4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-il]-etano-1,2-diol (320 mg) en forma de un sólido.
- 25 Etapa 5. A una mezcla de 1-[4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-il]-etano-1,2-diol (320 mg, 0,88 mmol) en MeOH (5 ml) y agua (5 ml) se le añade meta-peryodato sódico (567 mg, 2,65 mmol) y se agita durante 16 horas antes de añadir agua (50 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar 4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-carbaldehído (270 mg, 93%) en forma de un sólido.
- 30 Etapa 6. A una solución de 4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-carbaldehído (70 mg, 0,21 mmol) en MeOH (4 ml) se le añade borohidruro sódico (24 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añade agua (20 ml) y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar {4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-il}-metanol (67 mg) en forma de un sólido.
- 35 Etapa 7. Se burbujea argón a través de una mezcla de {4-cloro-6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-pirimidin-2-il}-metanol (67 mg, 0,2 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenil borónico [92 mg, 0,44 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2], Cs_2CO_3 (197 mg, 0,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16,3 mg, 0,014 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (1,6 ml) y agua (0,4 ml), durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agita durante 16 horas, la mezcla se diluye con agua (25 ml, se lleva a pH 4 con HCl y se extrae tres veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 2-(3-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroximetil-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propiónico [16,5 mg, 18%, Ejemplo 86] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,47 minutos, EM: 460 (M+H). $\text{Cl}_{50} = 71 \text{ nM}$

Ejemplo 87Ácido 5-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-tiofen-2-carboxílico

Etapa 1. Se agitan ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofencarboxílico (527 mg, 3,1 mmol) y 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (361 mg, 3,4 mmol) en THF (10 ml) durante 19 horas y se concentran al vacío para proporcionar ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-tiofen-2-carboxílico (748 mg) en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 1,15$ minutos. RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,15 (1H, s); 7,7 (1H, m), 7,45 (1H, m), 3,75 (4H, s), 0,95 (6H, s).

Etapa 2. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina [277 mg, 0,83 mmol, Intermedio (44)], ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-tiofen-2-carboxílico (300 mg, 1,25 mmol), fluoruro de cesio (378 mg, 2,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)palladio (77 mg, 0,07 mmol) en agua (2 ml) y dimetil éter de etilenglicol (8 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos y se calienta a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfriá, se diluye con agua (150 ml) y salmuera (50 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (150 ml) y los extractos se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (10 g), eluyendo con MeOH de 0 a 15% en acetato de etilo. El producto se tritura dos veces con heptanos (5 ml) y dos veces con éter (5 ml) y se seca para proporcionar ácido 5-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-tiofen-2-carboxílico (189 mg, Ejemplo 87) en forma de un sólido. EM: 424 (M+H); RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,2 (1H, s); 7,7 (3H, m); 7,6 (1H, s); 7,35 (2H, s); 6,6 (1H, s), 4,85 (3H, s); 3,6 (2H, m); 3 (2H, t). $Cl_{50} = 0,16$ nM

Ejemplo 88Hidrocloruro del ácido 5-[2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 1. A una solución de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (510 mg, 3,11 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) se le añade gota a gota bromo (497 mg, 3,11 mmol). Despues de 16 horas, la reacción se detiene con agua (100 ml) y bisulsulfito sódico (1 g, 9,6 mmol) y se esxtrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos se concentran al vacío y se secan a alto vacío para producir ácido 5-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (811 mg) en forma de un sólido. EM: 241 (M+H), RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,05 (1H, s); 7,4 (1H, s), 7,25 (1H, d), 6,8 (1H, m), 5,25 (1H, c), 3,55 (1H, dd); 3,25 (1H, m).

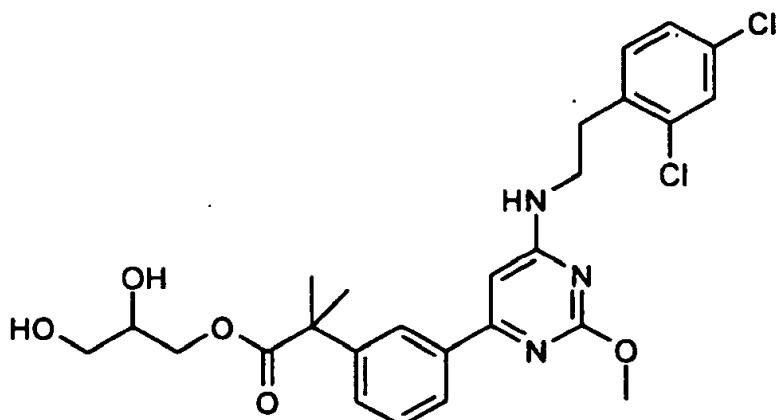
Etapa 2. Una mezcla de ácido 5-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (0,74 g, 2,83 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,51 g, 5,94 mmol), acetato potásico (1,47 g, 15 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-palladio (II)-DCM (115 mg, 0,14 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se desgasifica con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calienta a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfriá, se diluye con agua (200 ml) y salmuera (25 ml) y se filtra a través de Celite seguido de agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). El filtrado se extrae dos veces con EtOAc (200 ml) y los extractos se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4 g) eluyendo con EtOAc de 80 a 100% en heptano para producir ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (715 mg) en forma de un aceite. EM: 289 (M-H), RMN 1H [300 MHz, ($CD_3)_2SO$]: δ 13,05 (1H, s); 7,5 (2H, m), 6,8 (1H, m), 5,2 (1H,

m), 3,6 (1H, m), 3,3 (1H, m), 1,05 (12H, s).

Etapa 3. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2(4-trifluorometoxifenil)-etil]amina [475 mg, 1,36 mmol, Intermedio (13)], ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (266 mg, 0,91 mmol), Cs₂CO₃ (1,19 g, 3,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (146 mg, 0,13 mmol) en agua (2 ml) y dimetil éter de etilenglicol (8 ml) se desgasifica con burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos y se calienta a 60 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se enfriá, se diluye con agua (200 ml) y salmuera (50 ml) y se acidifica con ácido clorhídrico 1 N a pH 5. La mezcla se extrae tres veces con EtOAc (150 ml) y los extractos se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (5 g), eluyendo con MeOH de 0 a 20% en acetato de etilo. El producto se disuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno 1 M en éter para proporcionar hidrocloruro del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilaminol-pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (148 mg, Ejemplo 88) en forma de un sólido. EM: 476 (M+H); CL/EM: T_R = 2,78 minutos, EM: 474 (M-H). Cl₅₀ = 3,1 nM

Ejemplo 89

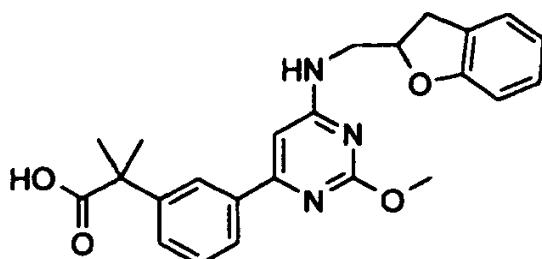
2,3-Dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropiónico



A una solución de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico [145 mg, 0,315 mmol, Ejemplo 49(b)] en N,N'-dimetilformamida (4 ml) se le añaden (2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol [62 mg, 0,472 mmol] y TBTU (151 mg, 0,472 mmol) seguido de trietilamina (1 ml). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, se inactiva con la adición de agua (200 ml) y salmuera (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (200 ml). Los extractos se concentran al vacío y el residuo se agita en MeOH (4 ml). Se añade ácido clorhídrico 1 N (4 ml). Despues de una hora, la reacción se vierte en agua (150 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (150 ml). Los extractos se concentran y el residuo se somete a cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (4 g), eluyendo con EtOAc de 60 a 80% en heptano para proporcionar 2,3-dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (135 mg, Ejemplo 89) en forma de un aceite. EM: 534 (M+H), RMN ¹H [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,9 (1H, s); 7,8 (1H, s); 7,6 (2H, s); 7,45 (2H, m); 7,35 (2H, s); 6,6 (1H, s), 4,8 (1H, d), 4,55 (1H, t), 4,05 (1H, m); 3,9 (1H, m); 3,85 (3H, s), 3,6 (3H, m); 3,25 (2H, t), 2,95 (2H, t), 1,5 (6H, s). Cl₅₀ = 18 nM

Ejemplo 90

Ácido 2-(3-{[(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil]-amino}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-propiónico



Etapa 1. A una mezcla de (2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metanol (1,65 g, 11 mmol), ftalimida (3,24 g, 22 mmol) y trifenilfosfina (5,77 g, 22 mmol) en THF (40 ml) se le añade azodicarboxilato de dietilo (3,46 ml, 22 mmol) a -10 °C y la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente. Despues de 20 h a ta, la mezcla se concentra al vacío y el residuo se somete a cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc a 40% en heptano) para proporcionar 2-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (3,58 g). CL/EM: T_R = 2,64 minutos; EM: 280 (M+H).

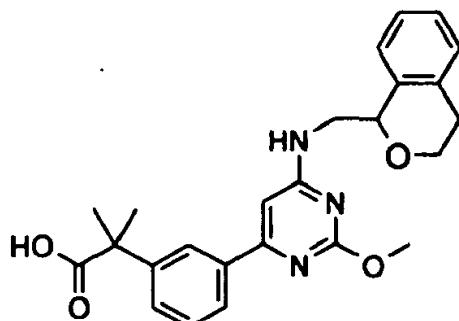
Etapa 2. A una solución de 2-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona (0,97 g, 3,47 mmol) en MeOH (15 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml) se le añade hidrazina (0,55 ml, 17,4 mmol). Después de 20 h a ta, la mezcla se retira por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se diluye con agua (50 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Los extractos se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran para proporcionar C-(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metilamina, que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. CL/EM: T_R = 1,25 minutos; EM: 150 (M+H).

Etapa 3. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (0,41 g, 2,3 mmol), C-(2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metilamina (0,52 g, 3,47 mmol) y NaHCO₃ (0,97 g, 12 mmol) en EtOH (7 ml) se calienta a reflujo durante 3 h. La mezcla se diluye con agua (8 ml), se filtra y se lava (agua). El sólido se disuelve en EtOAc, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amina (0,5 g) en forma de un sólido. CL/EM: T_R = 2,59 minutos; EM: 292 (M+H).

Etapa 4. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amina (167 mg, 0,57 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenil-borónico (155 mg, 0,75 mmol) y Cs₂CO₃ (0,46 g, 1,43 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (8 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas de Ar durante 5 minutos, y se trata con tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (33 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 85 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con H₂O (20 ml) y se extrae con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se separa, se acidifica a pH 2,5 con una solución 1 M de HCl y se extrae con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se secan (MgSO₄), se filtran a través de un lecho corto de SiO₂ para proporcionar ácido 2-(3-{(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amino}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil-2-metil-propiónico (139 mg, Ejemplo 90). CL/EM: T_R = 2,05 minutos; EM: 420 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,4 (1H, s), 8,05-7,8 (2H, m), 7,5-7,1 (5H, m), 6,8-6,75 (2H, m), 5 (1H, s), 4 (3H, s a), 3,65 (2H, s a), 3,4-2,95 (2H, m), 1,48 (6H, s).

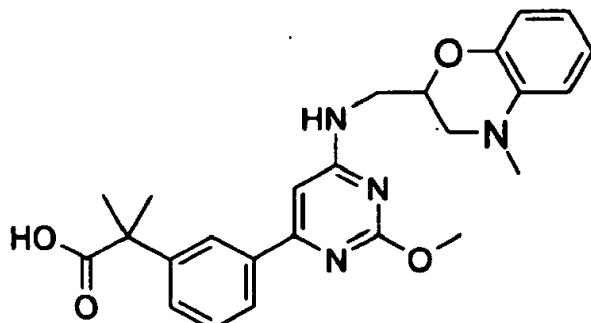
Ejemplo 91

Ácido 2-(3-{6-[{insocroman-1-ilmetil}-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico

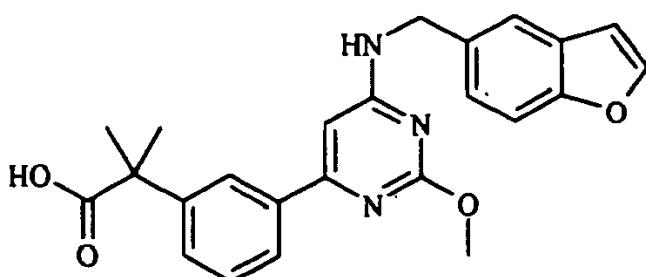


Etapa 1: Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (0,45 g, 2,5 mmol), C-isocroman-1-il-metilamina (0,53 g, 3,2 mmol) y NaHCO₃ (0,63 g, 7,5 mmol) en EtOH (5 ml) se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla se diluye con agua y se concentra al vacío. El resido se reparte entre EtOAc y agua y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan (Na₂SO₄) y se concentran para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-isocroman-1-ilmetil-amina (0,84 g). CL/EM: T_R = 2,94 minutos; EM: 306 (M+H).

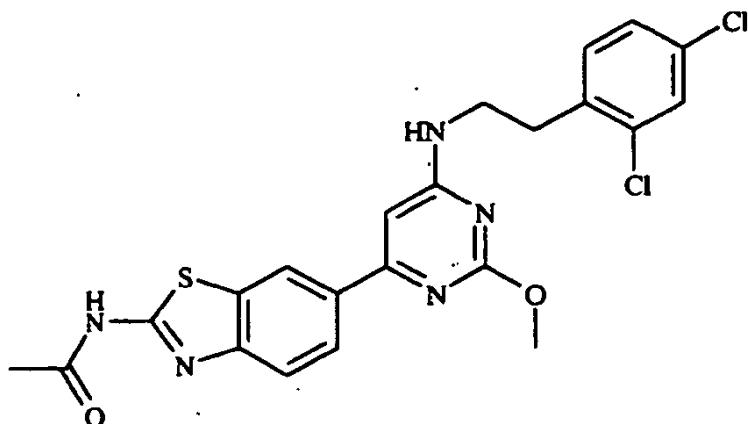
Etapa 2. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-isocroman-1-ilmetil-amina (141 mg, 0,46 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)fenil-borónico (125 mg, 0,6 mmol), y Cs₂CO₃ (0,37 g, 1,15 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (8 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas de Ar durante 5 minutos, y se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (27 mg, 0,023 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 85 °C durante 3 h. La mezcla se diluye con H₂O (20 ml) y se extrae con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separa, se acidifica a pH 2,5 con una solución 1 M de HCl y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos se secan (MgSO₄), se filtran a través de un lecho corto de SiO₂ para proporcionar ácido 2-(3-{6-[{isocroman-1-ilmetil}-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (189 mg, Ejemplo 91). CL/EM: T_R = 2,03 minutos; EM: 434 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,8 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 6 Hz), 7,5-7,1 (6H, m), 6,43 (1H, s) 5 (1H), 4 (3H, s), 3,85-3,75 (1H, m), 3,65-3,5 (1H, m), 3,04-2,95 (1H, m), 2,75 (1H), 1,8 (6H, s). Cl₅₀ = 23 nM

Ejemplo 92Ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[{(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-il)metil}-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico

- 5 Etapa 1. Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metoxi-pirimidina (0,27 g, 1,48 mmol), C-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-il)-metilamina (0,22 g, 1,23 mmol) y NaHCO₃ (0,62 g, 7,4 mmol) en EtOH (7 ml) se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se reparte entre EtOAc y agua y se extrae con EtOAc. Los extractos se secan (Na₂SO₄) y se concentran para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-il)amina (0,39 g). CL/EM: T_R = 3,27 minutos; EM: 321 (M+H).
- 10 Etapa 2. Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-il)amina (200 mg, 0,62 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil)-etil-fenilborónico (190 mg, 0,94 mmol) y Cs₂CO₃ (0,51 g, 1,6 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (10 ml) y agua (2 ml) se desgasifica burbujeando con gas de Ar durante 5 minutos y se trata con tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 85 °C durante 6 h. La mezcla se diluye con H₂O (20 ml) y se extrae con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separa, se acidifica a pH 3 con una solución 1 M de HCl y se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre SiO₂ (EtOAc a 70% en heptano) para proporcionar ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[{(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-il)metil}-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (190 mg, Ejemplo 92). CL/EM: T_R = 2,59 minutos; EM: 449 (M+H). Cl₅₀ = 278 nM
- 15

Ejemplo 93Ácido 2-(3-{6-[{benzofuran-5-il}metil]-amino}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-propiónico

- Etapa 1. Procediendo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamina por C-benzofuran-5-il-metilamina se prepara benzofuran-5-ilmetil-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)amina.
- 25 Etapa 2. Se burbujea argón a través de una mezcla de benzofuran-5-ilmetil-(6-cloro-2-metoxipirimidin-4-il)amina (100 mg, 0,35 mmol), ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etyl)-fenil borónico [131 mg, 0,63 mmol, véase Ejemplo 49(b), etapa 2], Cs₂CO₃ (342 mg, 1,05 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (46 mg, 0,04 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (1,7 ml) y agua (0,3 ml), durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 6 horas, el calentamiento se desconecta y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente dejando reposar durante 24 horas. La mezcla se diluye con agua (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 2-(6-[{benzofuran-5-il}metil]-amino)-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-propiónico [50 mg, 34%, Ejemplo 93] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,05 minutos, EM: 418 (M+H).
- 30

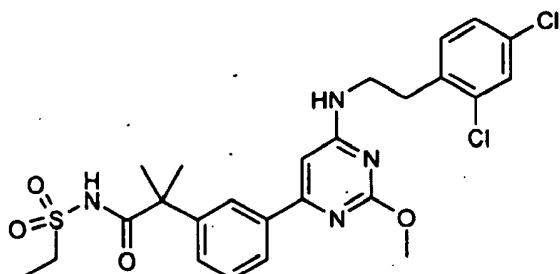
Ejemplo 94N-[6-(6-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida

Etapa 1: A una solución de 2-amino-6-bromobenzotiazol (10 g, 43,65 mmol) y trietilamina (12,2 ml, 87,3 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (269 mg) en THF (100 ml) se le añade cloruro de acetilo (4,7 ml). Después de agitar durante 17 horas, se añade agua (100 ml) y la mezcla se extrae dos veces con EtOAc (75 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar N-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-acetamida (8,79 g, 74%) en forma de un sólido.

Etapa 2: Se burbujea argón a través de una mezcla de N-(6-bromo-benzotiazol-2-il)-acetamida (5 g, 0,018 mol), bis(pinacolato)diboro (9,6 g, 0,038 mol), acetato potásico (9,3 g, 0,095 mol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (816 mg, 1 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml) durante un periodo de 10 minutos. El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta a 90 °C. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se diluye con agua (200 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 70%:heptano para proporcionar N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida (5,06 g, 88,3%) en forma de un sólido.

Etapa 3: Se burbujea argón a través de una mezcla de N-[6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida (1,12 g, 3,52 mmol), 2-metoxi-4,6-dicloropirimidina (700 mg, 3,91 mmol), Na₂CO₃ (625 mg, 5,9 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (280 mg, 0,4 mmol) en dimetoxietano (8 ml), agua (3,4 ml) y EtOH (2,2 ml) durante 10 minutos. La mezcla se irradia con microondas a 160 °C durante 10 minutos, se añade agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 90%:heptano para proporcionar un sólido que se tritura con 1:1 de metanol:acetato de etilo. El sólido se recoge para proporcionar N-(6-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il)-acetamida (160 mg) en forma de un sólido.

Etapa 4: Una mezcla de N-[6-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida (160 mg, 0,48 mmol), 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina (362 µl, 2,4 mmol) y K₂CO₃ (359 mg, 2,6 mmol) en N-metilpirrolidinona (2,6 ml) se calienta a 140 °C. Se añade agua (20 ml) después de 1 hora de calentamiento y se extrae con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 90%:heptano para proporcionar un sólido que se tritura con 1:1 de metanol:acetato de etilo. El sólido se recoge para proporcionar N-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxipirimidin-4-il)-benzotiazol-2-il]-acetamida [31 mg, 13%, Ejemplo 94]. T_R de CLEM = 2,49 minutos, EM: 488 (M+H). Cl₅₀ = 11 nM

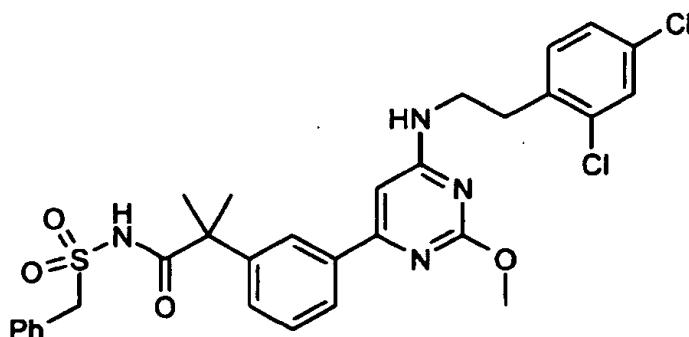
Ejemplo 95(a) [2-(3-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilaminol-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propionil]-amida del ácido etanosulfónico

Se añade hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmol) a una solución enfriada con hielo en agitación de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (100 mg, 0,22 mmol), etanosulfonamida (25 mg, 0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0,22 mmol) en DCM seco, en una atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 60 °C. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía (columna empaquetada con SiO₂), eluyendo con EtOAc/ DCM para proporcionar [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etanosulfónico] [67 mg, Ejemplo 95(a)]. CL/EM: $T_R = 2,49$ minutos, EM: 551, 553 (M+H).

5

10

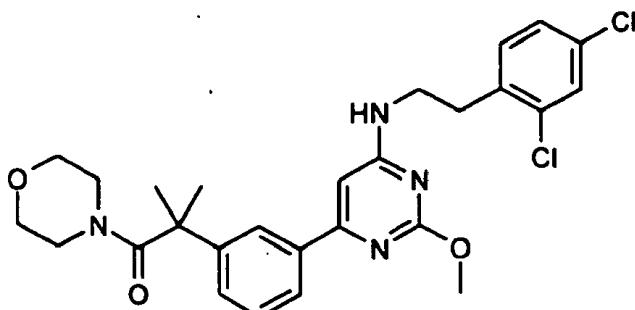
(b) N-[2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-C-fenil-metanosulfonamida



15

Se procede de una manera similar a la del Ejemplo 95(a), pero sustituyendo etanosulfonamida por fenilmetanosulfonamida para proporcionar N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-C-fenil-metanosulfonamida [105 mg, Ejemplo 95(b)] CLEM: $T_R = 2,83$ minutos, EM: 613, 615 (M+H). Cl₅₀ = 2 nM

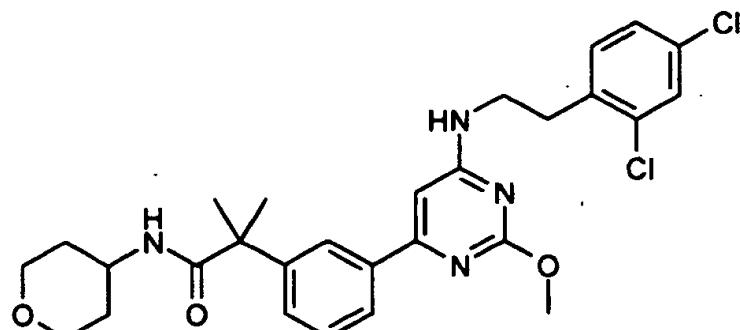
(c) 2-(3-{6-[2,4-Dicloro-fenil]-amino}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil)-2-metil-1 -morfolin-4-il-propan-1-ona



20

Se procede de una manera similar al Ejemplo 95(a), pero sustituyendo etanosulfonamida por morfolina para proporcionar 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona [93 mg, Ejemplo 95(c)]. CL/EM: $T_R = 2,35$ minutos, EM: 529, 531 (M+H). Cl₅₀ = 281 nM

(d) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi}-2-pirimidin-4-il)-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-isobutiramida

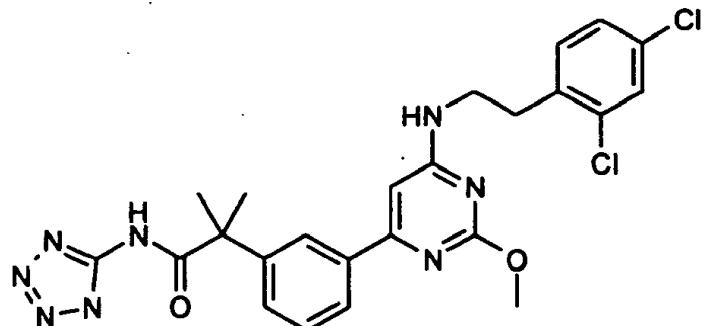


25

Se procede de una manera similar al Ejemplo 95(a), pero sustituyendo etanosulfonamida por tetrahidro-piran-4-

ilamina para proporcionar 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-isobutiramida [55 mg, Ejemplo 95(d)]. CL/EM: $T_R = 2,3$ minutos, EM: 543, 545 (M+H). $Cl_{50} = 278$ nM

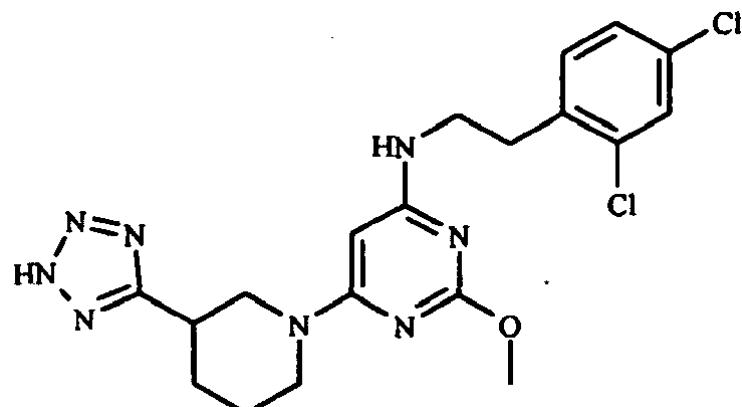
(e) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida



- 5 Se procede de una manera similar al Ejemplo 95(a), pero sustituyendo etanosulfonamida por 1H-tetrazol-5-ilamina para proporcionar 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-OH-tetrazol-5-il)-isobutiramida [106 mg, Ejemplo 95(e)]. CL/EM: $T_R = 2,02$ minutos, EM: 527, 529 (M+H). $Cl_{50} < 1$ nM

Ejemplo 96

[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il]-amina



10

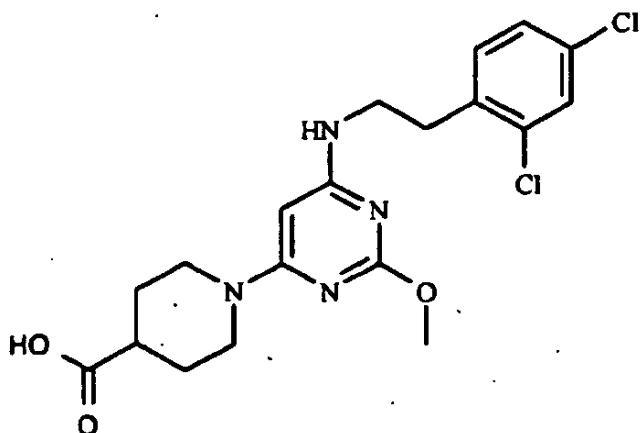
Etapa 1. A una mezcla de éster bencílico del ácido 3-ciano-piperidin-1-carboxílico (1 g, 4,1 mmol) y óxido de dibutilestaño (153 mg, 0,6 mmol) en tolueno (8 ml) se le añade trimetilsililazida (1,1 ml, 8,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar la mezcla a 95 °C durante 15 h, se añade más trimetilsililazida (2 ml, 15 mmol) y se continua agitando durante 6 h a 95 °C. La mezcla se concentra y el sólido resultante se tritura con heptano (30 ml) y se filtra para proporcionar éster bencílico del ácido 3-(1H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico (1g). CL/EM: $T_R = 2,31$ minutos, EM: 288 (M+H).

20

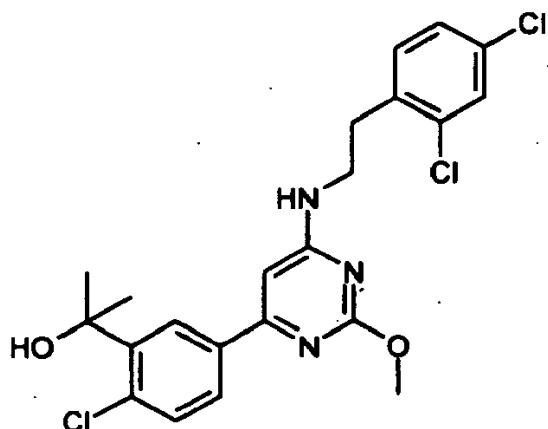
Etapa 2. A una solución de éster bencílico del ácido 3-(1H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico (1 g, 3,5 mmol) en MeOH (20 ml) se le añade Pd sobre carbono (10%, 150 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se carga con gas de Ar unas pocas veces antes de acoplar un globo de gas de hidrógeno. Después de 30 h a 20 °C, la mezcla se filtra y se concentra para proporcionar 3-(H-tetrazol-5-il)-piperidina. CL/EM: $T_R = 0,54$ minutos, EM: 154 (M+H).

25

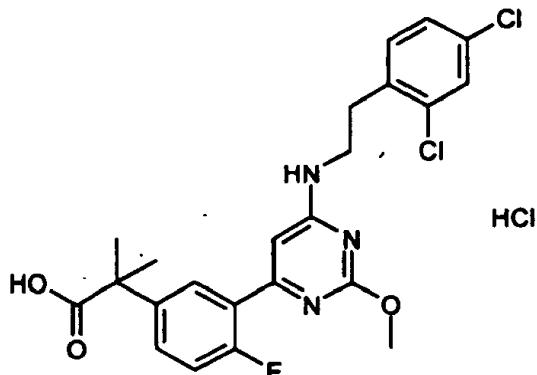
Etapa 3: Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina [300 mg, 0,9 mmol], 3-(1H-tetrazol-5-il)-piperidina [383 mg, 2,25 mmol] y K_2CO_3 (373 mg, 2,7 mmol) en N-metilpirrolidinona (5 ml) se calienta a 140 °C durante 16 horas. La mezcla se diluye con agua (50 ml), se acidifica a pH 3 con HCl 10% y se extrae tres veces con EtOAc (40 ml). Los extractos orgánicos de la capa ácida se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con etil metanol a 15%:DCM para proporcionar un aceite que se diluye con agua (20 ml). Un sólido se forma y se recoge por filtración para proporcionar [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-il]-pirimidin-4-il]-amina [303 mg, 75%, Ejemplo 96] en forma de un sólido. CL/EM: $T_R = 1,95$ minutos, EM: 449 (M+H). $Cl_{50} = 5$ nM

Ejemplo 97**Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico**

- 5 Etapa 1: Una mezcla de 2-metoxi-3,6-dicloropirimidina (635 mg, 3,55 mmol), hidrocloruro isonipecótico (706 mg, 4,26 mmol) y bicarbonato sódico (895 mg, 10,65 mmol) en EtOH (12 ml) se calienta a 90 °C durante 15 horas. La mezcla se concentra y el residuo se recoge en agua (30 ml) y se extrae tres veces con EtOAc (25 ml). La solución acuosa se acidifica a pH 3 con ácido cítrico a 10% y se extrae tres veces con EtOAc (25 ml). Los extractos orgánicos de la fase ácida se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 1-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico [680 mg, 70%] en forma de un sólido.
- 10 Etapa 2: A una solución de ácido 1-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico [131 mg, 0,48 mmol] en MeOH (1 ml) y tolueno (1 ml) se le añade una solución 2 M de diazometano en éter dietílico (0,48 ml, 0,96 mmol). La solución se agita durante 2 h a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 40%:heptano para proporcionar éster metílico del ácido 1-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico [103 mg, 75%] en forma de un sólido.
- 15 Etapa 3: En un tubo se combinan éster metílico del ácido 1-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico [103 mg, 0,36 mmol], 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina (0,163 ml, 1,08 mmol), bicarbonato sódico (181 mg, 2,16 mmol) y N-metilpirrolidinona (2 ml). La mezcla se calienta a 140 °C durante 12 h. Se añade más cantidad de 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina (0,2 ml, 1,33 mmol) y se continua calentando a 140 °C durante 12 h más. La mezcla se diluye con agua (30 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (30 ml). Los extractos orgánicos se lavan dos veces con agua (40 ml) y una vez con salmuera (30 ml), se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 40%:heptano para proporcionar éster metílico del ácido 1-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico [70 mg, 44%] en forma de un sólido.
- 20 Etapa 4: Una solución de éster metílico del ácido 1-(6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidin-4-carboxílico [70 mg, 0,16 mmol] y una solución 2 M de hidróxido de litio (1 ml, 2 mmol) en MeOH (1 ml) y THF (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentra y el residuo se recoge con agua, se acidifica a pH 2 con la adición de HCl a 10% y se extrae dos veces con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos de la fase ácida se combinan y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para proporcionar ácido 1-{6-[2-(2,4-diclorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico [26 mg, 38%, Ejemplo 97] en forma de un sólido. T_R de CLEM = 2,02 minutos, EM: 425 (M+H). $Cl_{50} = 7 \text{ nM}$

Ejemplo 982-(2-Cloro-5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol

- 5 Etapa 1. A una suspensión de ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (5 g) en MeOH (200 ml) se le añade ácido sulfúrico concentrado (2 ml) y la mezcla se calienta a 64 °C durante 16 h. La solución se evapora al vacío. El residuo se recoge en EtOAc y se lava con bicarbonato sódico a 10%, salmuera y se seca sobre sulfato sódico. La solución se filtra y se evapora al vacío para proporcionar éster metílico del ácido 5-bromo-2-cloro-benzoico (5,1 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,3-7,5 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 3,9 (3H, s).
- 10 Etapa 2. A una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-cloro-bezoico (5 g) en éter dietílico (200 ml) enfriada a -70 °C se le añade gota a gota bromuro de metilmagnesio 3 M en THF (20 ml). La solución se agita a -78 °C durante 2 h y se deja calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se enfriá a 0 °C y se añade gota a gota HCl 1 N (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc a 20% en heptano para proporcionar 2-(5-bromo-2-cloro-fenil)-propan-2-ol (4,56 g). EM: 250 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,8 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 4,4 (s, 1H); 1,6 (6H, s).
- 15 Etapa 3. Una solución de 2-(5-bromo-2-cloro-fenil)-propan-2-ol (1,72 g), bis-(pinacolato)diboro (1,94 g), Pd *dppf* (10 g) y KOAc (1,33 g) en una solución de DMSO (30 ml) se calienta a 90 °C durante 16 horas.
- 20 La solución se enfriá a 5 °C y se añade una solución de KOH (16,6 g) en agua (150 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtra. La solución se diluye con agua (200 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío para proporcionar 2-[2-cloro-5-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-fenil]propan-2-ol. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,8 (m, 1H); 7,5 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 4,4 (s, 1H); 1,6 (s, 6H); 1,4 (s, 12H).
- 25 Etapa 4. Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)etil]amina (0,58 g), 2-[2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (0,63 g), Cs₂CO₃ (1,36 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (50 mg) en agua (8 ml)/DME (32 ml) se calienta a 90 °C durante 16 h. La solución se vierte en agua y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar 2-(2-cloro-5-{6-[2,4-diclorofenil]-etilamino}-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil]-propan-2-ol (162 mg, Ejemplo 98). EM: 466 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,2 (m, 1H); 7,8 (d, 1H, J = 0,3 Hz); 7,5-7,7 (m, 2H); 7,4 (d, 2H, J = 0,4 Hz), 7,3 (m, 1H); 7,3 (s, 1H); 6,6 (s, 3 H); 4,2 (s, 1H); 4 (s, 3H); 3,8 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 1,55 (6H, s). Cl₅₀ = 110 nM
- 30

Ejemplo 99**Hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-[2,4-dicloro-fenil]-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico**

- 5 Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-diclorofenil)-etil]amina (0,24 g), ácido 2-[4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-metil-propiónico (0,4 g), Cs₂CO₃ (1,01 g) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (100 mg) en agua (20 ml)/DME (80 ml) se calienta a 90 °C durante 16 h. La solución se vierte en agua y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico (100 mg), que se disuelve en THF (4 ml) y se trata con HCl 4 N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla se concentra al vacío y el residuo se suspende en éter (25 ml). El sólido se forma y se filtra en una atmósfera de nitrógeno para proporcionar hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico (67 mg, Ejemplo 99). EM: 478 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, RMN, CD₃OD) δ 7,8 (d, 1H, J = 0,3 Hz); 7,4 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 7-7,15 (m, 4H); 6,6 (s, 1H); 4,2 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 3,05 (t, 2H); 1,65 (6H, s). CI50 = 0,5 nM
- 10
- 15

Ensayos farmacológicos

Los efectos inhibidores de los compuestos de acuerdo con la invención se evalúan en un ensayo funcional de DP humana. Se emplea un ensayo de AMPc utilizando la línea celular humana LS174T, que expresa el receptor de DP endógeno. El protocolo es similar al descrito previamente (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulants mucin secretion in LS174T cells, Br J Pharmacol., 131(8):1537-1545 (2000)).

Protocolo para Ensayo SPA cAMP en Células LS 174 T Humanas**Materiales**

- PGD2 (Cayman Chemical Nº Cat 12010)
- 25 • IBMX (Sigma Nº Cat 5879)
- Sistema de ensayo de exploración directa de AMPc por SPA (Amersham Código RPA 559)
- Placas de células de 96 pocillos (Wallac Nº Cat 1450-516)
- Contador de centelleo Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
- Sellantes de placas
- 30 • Tubos Eppendorf
- Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen Nº Cat. 14040-133)
- Agua destilada
- Vortex
- Agitador magnético y barras agitadoras

Preparación de Reactivos:

Todos los reactivos deben dejarse equilibrar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.

Tampón de ensayo 1 x

Transferir el contenido del frasco a una probeta graduada de 500 ml por lavados repetidos con agua destilada. Ajustar el volumen final hasta 500 ml con agua destilada y mezclar minuciosamente.

5 **Reactivos de lisis 1 y 2**

Disolver cada uno de los reactivos de lisis 1 y 2 en 200 ml de tampón de ensayo respectivamente. Dejar a temperatura ambiente durante 20 minutos para disolver.

Perlas SPA anti-conejo

Añadir 30 ml de tampón de lisis 2 al frasco. Agitar suavemente el frasco durante 5 minutos.

10 **Antisuero**

Añadir 15 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

Marcador (I^{125} -AMPc)

15 Añadir 14 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

Preparación de inmunorreactivo

- 1) Añadir volúmenes iguales de indicador, antisuero y reactivo de SPA anti-conejo a un frasco, asegurando que se prepara un volumen suficiente de esta mezcla para el número deseado de pocillos (150 μ l/pocillo).
- 2) Mezclar a fondo.
- 3) Esta disolución de inmunorreactivo debe prepararse recientemente antes de cada ensayo y no reutilizarse.

Patrón

- 1) Añadir 1 ml de tampón de lisis 1 y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.
- 2) La disolución final contiene AMPc a una concentración de 512 pmol/ml.
- 3) Etiquetar 7 tubos de polipropileno o poliestireno, 0,2 pmol, 0,4 pmol, 0,8 pmol, 1,6 pmol, 3,2 pmol, 6,4 pmol y 12,8 pmol.
- 4) Introducir con una pipeta 500 μ L de tampón de lisis 1 en todos los tubos.
- 5) En el tubo de 12,8 pmol, introducir con una pipeta 500 μ l de patrón de solución madre (512 pmol/ml) y mezclar minuciosamente. Transferir 500 μ l del tubo de 12,8 pmol al tubo de 6,4 pmol y mezclar minuciosamente. Repetir esta dilución a la mitad sucesivamente con los demás tubos.
- 6) Partes alícuotas de 50 μ l por duplicado de cada dilución en serie y el patrón de solución madre producirán 8 niveles patrón de AMPc que varían de 0,2-25,6 pmol de patrón.

Tampón de dilución del compuesto

35 Añadir 50 μ l de IBMX 1 mM en 100 ml de PBS para conseguir una concentración final de 100 μ M y sonicar a 30°C durante 20 minutos.

Preparación de PGD2

Disolver 1 mg de PGD2 (FW, 352,5) en 284 μ l de DMSO para preparar una solución madre 10 mM y almacenar a 20 °C. Se prepara recientemente antes de cada ensayo. Añadir 3 μ l de solución madre 10 mM a 20 ml de DMSO, mezclar minuciosamente y transferir 10 ml a 40 ml de PBS.

40 **Dilución del Compuesto**

La dilución del compuesto se realiza en un Biomex 2000 (Beckman) usando el Método I_cAMP DP11 puntos.

Se transfieren 5 μ l de cada compuesto desde las placas de solución madre de compuesto 10 mM a los pocillos de una placa de 96 pocillos respectivamente como se indica a continuación.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	en la base de datos											

- 5 Rellenar la placa con 45 μ l de DMSO excepto la columna 7, que se rellena con 28 μ l de DMSO. Pipetear la columna 1 minuciosamente y transferir 12 μ l a la columna 7 paralela. Realizar diluciones en serie 1:10 desde la columna 1 a la columna 6 y desde la columna 7 a la columna 11 transfiriendo 5 μ l a 45 μ l de DMSO para obtener las siguientes concentraciones:

Primera placa	Concentración final
Columna 12	0
Columna 11	0,03 μ M
Columna 10	0,3 μ M
Columna 9	3 μ M
Columna 8	0,03 mM
Columna 7	0,3 mM
Columna 6	0,01 μ M
Columna 5	0,1 μ M
Columna 4	1 μ M
Columna 3	0,01 mM
Columna 2	0,1 mM
Columna 1	1 mM

Rellenar una nueva placa de 96 pocillos con 247,5 μ l de tampón de dilución de compuesto. Transferir 2,5 μ l de compuestos diluidos en serie de la placa anterior a la nueva placa (dilución 1:100) como se indica a continuación:

Primera placa	Segunda placa	Concentración final
Columna 12	Columna 1	0
Columna 6	Columna 2	0,1 nM
Columna 11	Columna 3	0,3 nM
Columna 5	Columna 4	1 nM
Columna 10	Columna 5	3 nM

Columna 4	Columna 6	0,01 µM
Columna 9	Columna 7	0,03 µM
Columna 3	Columna 8	0,1 µM
Columna 8	Columna 9	0,3 µM
Columna 2	Columna 10	1 µM
Columna 7	Columna 11	3 µM
Columna 1	Columna 12	10 µM

Crecimiento Celular

1. Las células LS174 T siempre se cultivan en MEM (ATCC Nº Cat. 30-2003), FBS al 10% (ATCC Nº Cat. 30-2020) y L-glutamina 2 mM adicional, a 37°C y 5% de CO₂.

- 5 2. Calentar tripsina al 0,05% y Versine (Invitrogen Nº Cat. 25300-054) en un baño de agua a 37°C.
3. Retirar el medio de crecimiento de las células. Las células en el matraz T165 se lavan dos veces con 4 ml de tripsina seguido de incubación a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 minutos.
4. Añadir 10 ml de medio y pipetear minuciosamente para separar las células y contarlas.
5. Llevar la densidad celular a $2,25 \times 10^5$ células/ml y sembrar 200 µl de células/pocillo (45,000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos 1 día antes del ensayo.

Procedimiento de Ensayo

Día 1

Sembrar 45.000 células/pocillo en 200 µl de medio en placas de 96 pocillos. Incubar la placa de células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante una noche.

Día 2

1. Realizar la dilución del compuesto.
2. Preparar tampón de ensayo, tampón de lisis 1 y 2, PGD₂ y patrón.
3. Aspirar el medio de las células y añadir 100 µl de solución de compuesto usando el protocolo de AMPc DP de Zymark Sciclone-ALH/FD.
- 20 4. Incubar las células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 15 minutos.
5. Añadir 5 µl de PGD2 300 nM (20 x concentración final 15 nM) en cada pocillo usando el protocolo AMPc DP PGD2 de Zymark e incubar las células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 15 minutos más.
6. Aspirar el medio de las células y añadir 50 µl de tampón de lisis 1 usando el protocolo de lisis cAMP DP de Zymark e incubar a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos.
- 25 7. Añadir 150 µl de inmunorreactivo a todos los pocillos (un volumen total de 200 µl/pocillo).
8. Cerrar herméticamente las placas y agitar durante 2 minutos, ponerlas en la cámara del contador de centelleo µ de placas de microtitulación Wallac durante 16 horas.

Día 3

Contar la cantidad de [¹²⁵I] cAMP durante 2 minutos en un contador de centelleo 1450 Trilux.

Procesamiento de los Datos

Preparación de la curva patrón de AMPc frente a CPM

Tabla 1. Datos de ensayo típicos para el patrón

AMPc (pmol/ml)	CPM	CPM Media	
0,2	5725	5769	5530
0,4	5367	5259	6317
0,8	4695	4796	6507
1,6	4251	4178	6581
3,2	3434	3429	6601
5,4	2758	2716	6711
12,8	2094	2054	6680
25,6	1531	1573	6653

Las concentraciones de AMPc (pmol/ml) de muestras desconocidas se calculan a partir de una curva patrón de AMPc frente a CPM. El % de inhibición se calcula utilizando la siguiente fórmula:

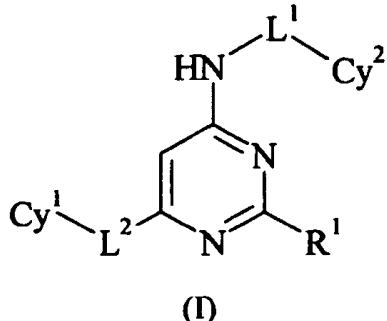
$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{pmol de control} - \text{pmol de muestra}) \times 100}{\text{pmol de control (células + únicamente PGD2)}}$$

5 Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 nanomolar. Los compuestos más preferidos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el ensayo de AMPc por SPA en células LS174T humanas a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 nanomolar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



donde:

- 5 (A) Cy^1 es cicloalquilo C_{3-10} , heterociclico de 3-10 miembros, cicloalquenilo C_{3-10} , heterociclenilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros, arilo- C_{6-14} o alcarilo multicíclico, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres de los siguientes grupos de sustituyentes de Cy^1 iguales o sustituyentes que consisten en:
- 10 formil-alquil $C_{1-20}-C(=O)$, alquenil- $C_{2-15}-C(=O)$, alquinil- $C_{2-15}-C(=O)$, cicloalquil- $C_{3-10}-C(=O)$, cicloalquenil $C_{3-10}-C(=O)$, heterociclico de 3-10 miembros- $C(=O)$, heterociclenilo de 3-10 miembros $C(=O)$, ciano, halógeno, nitro, carboxi, hidroxi, alquiltio- C_{1-20} , alquilsulfonilo C_{1-20} , alquilsulfonilo C_{1-20} , cicloalquilo- C_{3-10} , heterociclico de 3-10 miembros , cicloalquenilo C_{3-10} , heterociclenilo de 3-10 miembros , arilo- C_{6-14} , heteroarilo de 5-14 miembros , alcarilo multicíclico, aroilo- C_{6-14} , aril C_{6-14} -alcoxicarbonilo C_{1-20} , aril- C_{6-14} -alquiltio- C_{1-20} , ariloxi- C_{6-14} , ariloxicarbonilo C_{6-14} , arilsulfonilo C_{6-14} , arilsulfonilo C_{6-14} , ariltio C_{6-14} , heteroariloxi de 5-14 miembros, heteroarylalcoxicarbonilo de 5-14 miembros, N-metoxisulfamoilo, $R_2-C(=N-OR^3)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2NC(=O)-$, $Y^1Y^2NC(=O)-O-$, $Y^1Y^1NSO_2-$, alquil $C_{1-20}-O-C(=O)$ -alquilen (C_2-C_6)- Z^1 , $Y^1Y^2N-C(=O)$ -alquilen-(C_1-C_6)- Z^1 , Y^1Y^2N -alquilen-(C_2-C_6)- Z^1 , alquil $C_{1-20}-C(=O)-N(R^5)-SO_2-$, alquil- $C_{1-20}-O-C(=O)-N(R^5)-$, alquil $C_{1-20}-O-C(=O)-N(R^5)-SO_2-$, alquil $C_{1-20}-O-N(R^5)-SO_2-$, alquil $C_{1-20}-O-N(R^5)-C(=O)-$, alquil $C_{1-20}-SO_2-N(R^5)-C(=O)-$, aril $C_{6-14}-SO_2-N(R^5)-C(=O)-$, alquil $C_{1-20}-SO_2-N(R^5)-$, $R^6-C(=O)-N(R^5)-$, $R^7-NH-C(=O)-NH-$;
- 15 alquenilo C_{2-15} , que está opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-20} o hidroxi;
- 20 alcoxicarbonilo C_{1-20} , que está opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- ;
- 25 alquinilo C_{2-15} , que está opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi C_{1-20} ;
- 30 alquilo C_{1-20} , que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halógeno, carboxi, ciano, hidroxi, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-O-$, $R^6-C(=O)-N(R^5)-$, alquil- $C_{1-20}-O-C(=O)-N(R^5)-$, alquil- $C_{1-20}-SO_2-N(R^5)-$, $R^8-SO_2-N(R^5)-C(=O)-$, aril $C_{6-14}-N(R^5)-C(=O)-$, heteroaril de 5-14 miembros- $N(R^5)-C(=O)-$, heterociclico de 3-10 miembros- $N(R^5)-C(=O)-$, alcoxicarbonilo- C_{1-20} , cicloalquilo- C_{1-20} , heterociclico de 3-10 miembros , cicloalquenilo- C_{3-10} , heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo- C_{6-14} , heteroarilo de 5-14 miembros, alcarilo multicíclico, iguales o diferentes; alcoxi- C_{1-20} , que está opcionalmente sustituido con carboxi, aril- C_{6-14} o heteroarilo de 5-14 miembros; o alcoxicarbonilo C_{1-20} , que está opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- ; y
- 35 alcoxi- C_{1-20} , que está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi, alcoxicarbonilo- C_{1-20} , ciano, halógeno, $-NY^1Y^2$, $Y^1Y^2N-C(=O)-$, cicloalquilo- C_{3-10} , heterociclico de 3-10 miembros , cicloalquenilo C_{3-10} , heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo- C_{6-14} , heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, iguales o diferentes;
- 40 en la que
- 35 los restos arilo- C_{6-14} o heteroarilo de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes de Cy^1 están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo- C_{1-20} , alcoxi- C_{1-20} , carboxi, alcoxicarbonilo- C_{1-20} o $R^8-SO_2-N(R^5)-C(=O)-$;
- 40 y donde
- 40 los restos cicloalquilo- C_{3-10} , cicloalquenilo- C_{3-10} , heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros o alcarilo multicíclico en el grupo de sustituyentes de Cy^1 están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo- C_{1-20} , alcoxi- C_{1-20} , oxo, carboxi, alcoxicarbonilo- C_{1-20} o $R^8-SO_2-N(R^5)-C(=O)-$;

y con la condición adicional de que cuando Cy^1 es cicloalquilo-C₃₋₁₀, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros o alcarilo multicíclico, cada uno de los mismos también puede estar independientemente sustituido con oxo;

5 (B) Cy^2 es cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros, aril-C₆₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituidos con uno a tres alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi C₁₋₂₀, halo-alquil-C₁₋₂₀, nitro, Y^1Y^2N , Y^1Y^2N -SO₂⁻, aril-C₆₋₁₄ de 5-14 miembros o heteroarilo iguales o diferentes, en los que el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀;

10 (C) L^1 es un grupo alquíleno de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con carboxi o hidroxi; o

L^1 es -CH₂-haloalquieno (C_{1-C₅}), o

L^1 es cicloalquieno-C₄₋₈ opcionalmente sustituido con hidroxi; o

L^1 y Cy^2 representan juntos aril C₆₋₁₄-cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil-C₃₋₁₀-arilo-C₆₋₁₄;

15 (D) R^1 es alcoxi-(C_{1-C₄}) que está opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos;

(E) L^2 es un enlace, -O- o -CH₂-O-;

y donde:

R^2 , R^3 , R^4 y es cada uno independientemente H o alquilo-C₁₋₂₀,

R^6 es alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con hidroxi o alcoxi-C₁₋₂₀; ,

20 R^7 es H o alquilo-C₁₋₂₀;

R^8 es alquilo-C₁₋₂₀, arilo-C₆₋₁₄, arilo-C₆₋₁₄-alquilo-C₁₋₂₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heteroarilo de 5-14 miembros-alquilo-C₁₋₂₀, en el que el resto arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con halógeno;

25 cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente hidrógeno o alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, hidroxi, amino, alquilamino-C₁₋₂₀, di-alquilamino-C₁₋₂₀, cicloalquilo-C₃₋₁₀, cicloalquenilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros, arilo-C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros o alcarilo multicíclico, iguales o diferentes; en la que el arilo-C₆₋₁₄ y el heteroaril de 5-14 miembros están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀ o alcoxi C₁₋₂₀, y en el que el cicloalquilo-C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, cicloalquenil-C₃₋₁₀, heterociclenilo de 3-10 miembros y alcarilo multicíclico están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino; alquilo C₁₋₂₀,

30 Y^1 y Y^2 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo saturado de tres a siete miembros que contiene nitrógeno, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NY³, en el que Y³ es hidrógeno o alquilo-C₁₋₂₀ y en el que

35 el heterociclico está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi, hidroxi, hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀, oxo, amino, alquilamino-C₁₋₂₀ o di-alquilamino-C₁₋₂₀ iguales o diferentes;

Z^1 es C(=O)-N(R⁴), NR⁴ o S(O)_n; y

n es 0, 1 ó 2;

40 con la condición de que cuando R¹ es metoxi, L¹ es -CH₂-CH₂-, L² es un enlace y Cy² es 2,4-diclorofenilo, entonces Cy¹ no sea 1-metil-2-etiloxicarbonil-indol-5-ilo;

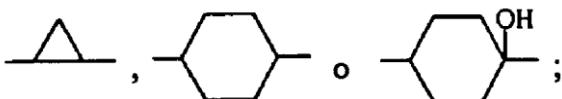
o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 2. El compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es metoxi, etoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es fenilo, bencimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, benzo[b]tiofenilo, 1H-benzotriazolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, furanilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo,

oxadiazolilo, oxazolilo, 2-oxo-1H-piridinilo, fenilo, pirazolilo, piridilo, tiazolilo, quinolinilo, tienilo o piperidinilo, donde cada uno de ellos está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres de los grupos sustituyentes Cy¹ iguales o diferentes; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es fenilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres de los grupos sustituyentes Cy¹ iguales o diferentes; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy² es fenilo, ciclohexenilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[b]tiofenilo, imidazolilo, indolilo, isocromanilo, fenilo, naftalenilo, piridilo o tienilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi-C₁₋₂₀, halo-alquilo-C₁₋₂₀, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que el arilo-C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquil-C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy² es fenilo, ciclohex-1-enilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, naftalen-2-ilo, isocroman-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o tien-2-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi-C₁₋₂₀, halo-alquilo-C₁₋₂₀, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que el arilo C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(OH)-, -CH(CO₂H)-CH -CH₂-CF₂-,



o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ y Cy² juntos representan indan-1-ilo o indan-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ es -CH₂-CH₂-, o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L¹ es -CH₂-CF₂-, o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno a tres grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre:

- 45 formilalquil-C₁₋₂₀-C(=O), alquenil-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquil-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenil-C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), heterociclenilo de 3-10 miembros-C(=O), alquilsulfonilo-C₁₋₂₀, alquilsulfonilo-C₁₋₂₀, carboxi, ciano, halo, heteroarilo de 5-14 miembros, heterociclenilo de 3-10 miembros, hidroxi, nitro, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-O-, Y¹Y²NC(=O)-O-, Y¹Y²NSO₂⁻,
- 50 Y¹Y²N-C(=O)-alquilen-(C_{1-C₆}-Z¹-, alquil-C₁₋₂₀-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-C₁₋₂₀-O-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-C₁₋₂₀-O-N(R⁵)-SO₂⁻, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, aril-C₆₋₁₄-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-NH-C(=O)-NH-;
- alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de carboxi o heteroarilo iguales o diferentes; o

alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halógeno, carboxi, aril-C₆₋₁₄, heteroaril alcarilo multicíclico de 6-14 miembros, ciano, hidroxi, Y¹Y²N-, H₂N-C(=NH)-NH-O-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, R⁶-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, H₂N-C(=NH)-NH-O- iguales o diferentes; o alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroaril de 5-14 miembros ;

5 en la que

los restos arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, carboxi, alcoxcarbonil-C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

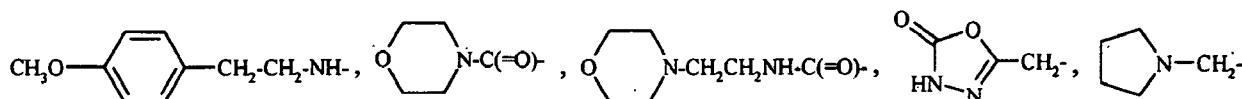
y donde

10 el heterociclenilo de 3-10 miembros o restos alcarilo muticíclico en los grupos de sustituyentes están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, carboxi, alcoxcarbonil-C₁₋₂₀, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)- u oxo;

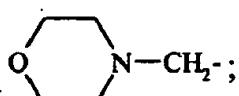
15 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo; oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo), fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de alcanoilo-(C_{1-C₄}), alcoxi-(C_{1-C₄}), carboxi, ciano, halógeno, R²-C(=N-OR³)- Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, heteroarilo de 5-14 miembros ; o alquilo-(C_{1-C₄}), que está opcionalmente sustituido con uno a tres de halógeno, carboxi, heteroarilo de 5-14 miembros, hidroxi o Y¹Y²N- iguales o diferentes; en el que los restos heteroarilo de 5-14 miembros en grupos sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀ o alcoxi-C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, metoxi, carboxi, ciano, cloro, metilo, -CHF₂-, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, HO₂C-CH₂-, HOCH₂-, HO-CH(CH₃)-, H-C(=N-OH)-, H-C(=N-OCH₃)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OCH₃)-, H₂N-CH₂-, CH₃NHCH₂-, CH₃OCH₂CH₂NHCH₂- , CH₃NH-C(=O)-,

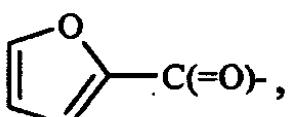


o

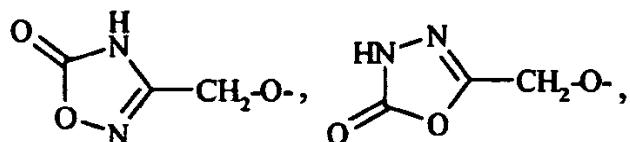


40 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

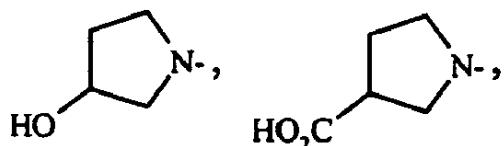
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de formilo, acetilo, metoxi, cloro, flúor, hidroxi, nitro, ciano, carboxi, CH₃O-CH=CH-, CH₃-SO-, CH₃SO₂-, CH₃CH₂SO₂-, HO₂C-CH₂O-, HO₂C-C(CH₃)₂O-,



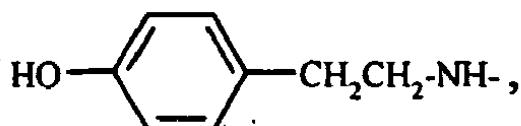
5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etilo,



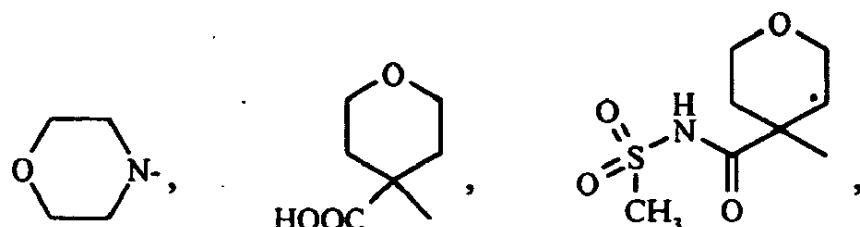
5 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, H₂N-, (CH₃)₂N-,



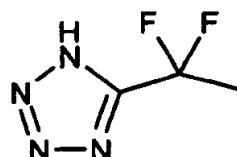
$$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-,$$



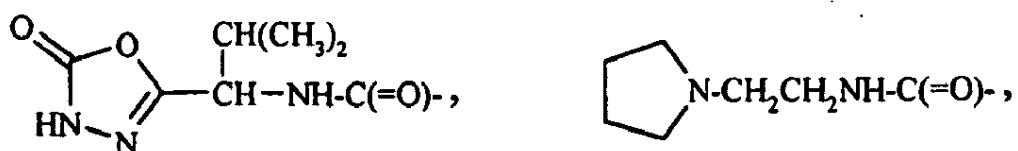
$$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$$



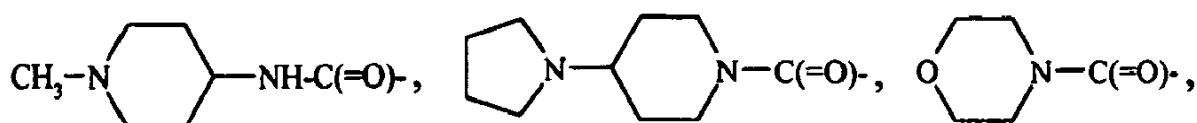
10



HO2C-CF2-, CH3CH2SO2NHC(=O)-C(CH3)2-, PhCH2SO2NHC(=O)-C(CH3)2-, CH3CH2SO2NHC(=O)-CF2-, H2N-C(=O)-, CH3NHCC(=O)-, (CH3)2NC(=O)-, (CH3)2NCH2CH2NH-C(=O)-, HO2CCH2NH-C(=O)-, HO2CCH(CH3)NH-C(=O)-, HO2CCH(CH(CH3)2)NH-C(=O)-, HO2CCH(CH2CH(CH3)2)NH-C(=O)-.

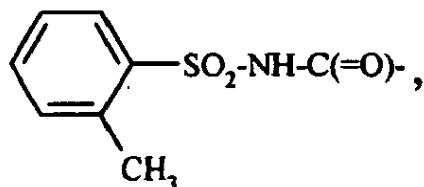


15

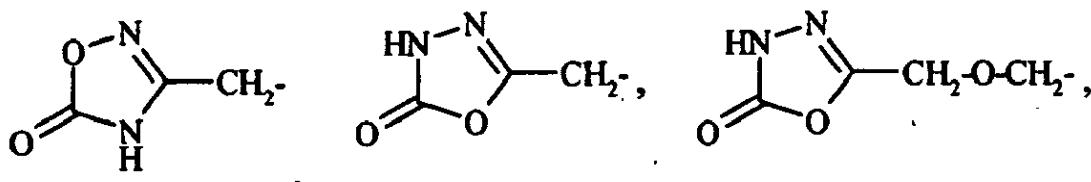


CH3CH2NH-C(=O)-O-, H2N-SO2-, CH3NSO2-, CH3CH2NSO2-, (CH3)2CHNH-SO2-, CH3CH2NH-C(=O)-CH2-O-, (CH3)2CHNH-C(=O)-CH2-O-, (CH3)2NCH2CH2NH-C(=O)-C(CH3)2-O-, CH3-C(=O)-NH-SO2-, CH3CH2-O-C(=O)-NH-

CH3-O-C(=O)-NH-SO2-, CH3-O-N(CH3)-C(=O)-, CH3-O-NH-SO2-, CH3-SO2-NH-C(=O)-, CH3-SO2-N(CH3)-C(=O)-,

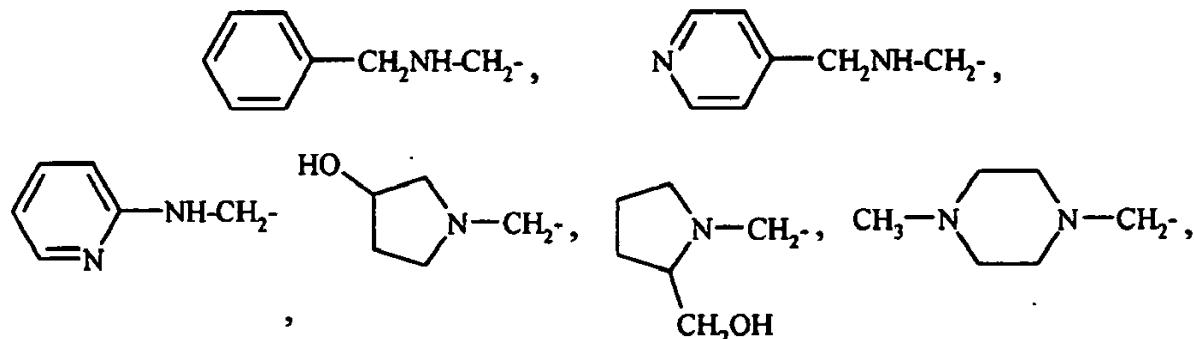


CH3-SO2-NH-, CH3-C(=O)-NH-, CH3O-CH2-C(=O)-NH-, CH3CH2NH-C(=O)-NH-, HO2C-CH2CH2-, HO2C-CH(CH3)-, HO2C-C(CH3)2-, HO2C-CH2-O-CH2-, bencilo, NC-CH2-,

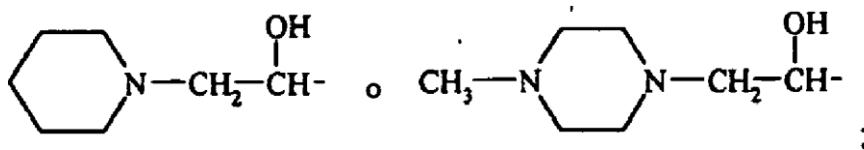


5

HOCH2-, HOCH2CH2-, HO-CH(CH3)-, HO-C(CH3)2-, H2NCH2-, (CH3)2NCH2CH2NHCH2-, HO2C-CH(CH2Ph)-NHCH2-, HO2C-CH(CH2OH)-NHCH2-,



10 H2N-C(=NH)-NH-O-CH2-, CH3OCH2-C(=O)-NH-CH2-, HOCH2-NH-C(=O)-CH2-, CH3-C(=O)-NH-CH2-, CH3-C(=O)-NH-CH2CH2-, HOCH2CH2-NH-C(=O)-CH2CH2-, CH3-O-C(=O)-NH-CH2-, CH3SO2-NH-CH2-, H2N-C(=NH)-NH-O-CH2-,



o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy² es ciclohex-1-enilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

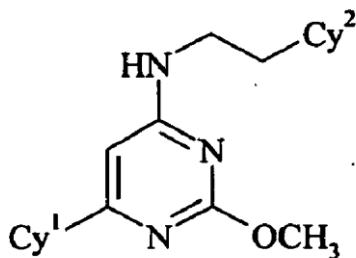
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi-C₁₋₂₀, halo-alquilo-C₁₋₂₀, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-₂, aril-C₆₋₁₄ o de 5-14 miembros heteroarilo, en el que el arilo-C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Cy² es naftilo o fenilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres de los grupos iguales o diferentes seleccionados entre metoxi, etoxi, metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, F₂HCO-, F₃CO-, F₃C-, amino, H₂N-SO₂-₂, ciano, hidroxi, nitro o 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Cy² es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, o tien-2-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de alcoxi-C₁₋₂₀, halo o hidroxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L² es un enlace; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

10 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre:

15 formil-alquil-C₁₋₂₀-C(=O), alquenil-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquil-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenil-C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), de 3-10 miembros heterociclenilo-C(=O), alquilsulfonilo-C₁₋₂₀, carboxi, ciano, halo, heteroarilo de 5-14 miembros, hidroxi, heterociclico de 3-10 miembros, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂- , Y¹Y²N-C(=O)-alquilen-(C_{1-C₆})-Z¹-, alquil-C₁₋₂₀-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-, alquil-C₁₋₂₀-O-N(R⁵)-SO₂-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, alquil-C₁₋₂₀-NH-C(=O)-NH-;

alquenilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con alcoxi-C₁₋₂₀;

20 alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroaril de 5-14 miembros; o

alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con halógeno, carboxi, ciano, heteroarilo de 5-14 miembros, hidroxi, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; o alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi;

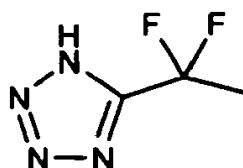
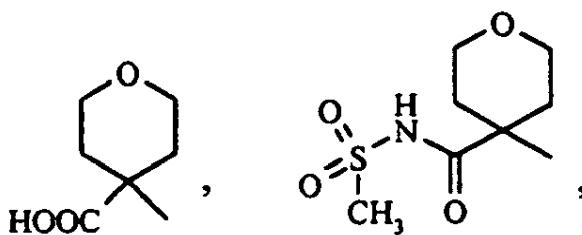
en la que

25 los restos heterociclico de 3-10 miembros en los grupos de sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, oxo, carboxi, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; y

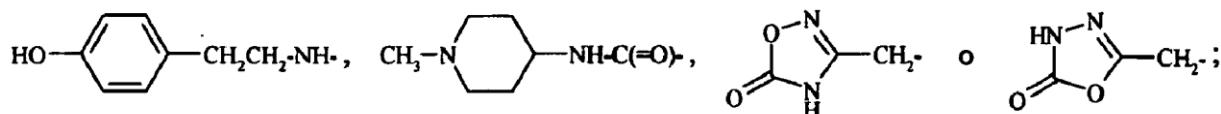
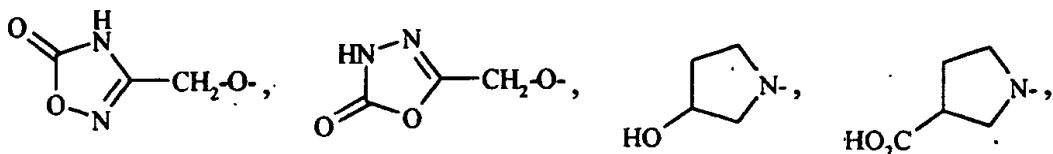
los restos heteroarilo de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, carboxi, alcoxcarbonilo C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;

o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es fenilo o fenilo sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, ciano, metoxi, cloro, flúor, hidroxi, carboxi, 5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilo, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 1-metil-1-(1H-tebazol-5-ilo)-etilo, H₂N-, CH₃-NHC(=O)-, CH₃CH₂NH-C(=O)-O-CH₃O-CH=CH-, CH₃SO₂-, CH₃CH₂SO₂-, HO₂C-CH₂-O-, HO₂C-C(CH₃)₂-O-, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃OCH₂CH₂NH-, H₂N-SO₂- , CH₃NHSO₂- , CH₃CH₂NHSO₂- , (CH₃)₂CHNH-SO₂- , CH₃CH₂NH-C(=O)-CH₂-O-, (CH₃)₂CHNH-C(=O)-CH₂-O-, CH₃-C(=O)-NH-SO₂- , CH₃-O-C(=O)-NH-SO₂- , CH₃-O-NH-SO₂- , CH₃-SO₂-NH-C(=O)- , CH₃-SO₂-N(CH₃)-C(=O)- , CH₃-SO₂-NH-, CH₃-C(=O)-NH-, CH₃O-CH₂-C(=O)-NH-, CH₃CH₂NH-C(=O)-NH-, HO₂C-CH₂CH₂- , HO₂C-CH(CH₃)- , HO₂C-C(CH₃)₂- , HO₂C-CH₂-O-CH₂- , HOCH₂- , HO-CH(CH₃)- , HO-C(CH₃)₂- , NC-CH₂- , CH₃OCH₂-C(=O)-NH-CH₂- ,



HO2C-CF2-, CH3CH2SO2NHC(=O)C(CH3)2-, PhCH2SO2NHC(=O)-C(CH3)2-, CH3CH2SO2NHC(=O)-CF2-,



5

o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

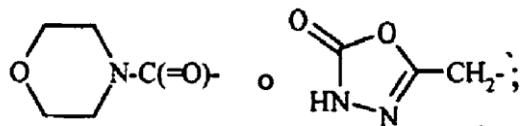
10 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de:

15 formil-alquil-C₁₋₂₀-C(=O), alquenil-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquil-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenilo-C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), heterociclenilo de 3-10 miembros-C(=O), carboxi, heteroarilo de 5-14 miembros, R²-C(=N-OR³), Y¹Y²NC(=O); o

20 alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi, heteroarilo de 5-14 miembros o hidroxi; en la que los restos heteroaril de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes están opcional e independientemente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀ o alcoxi-C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

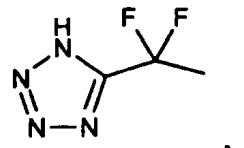
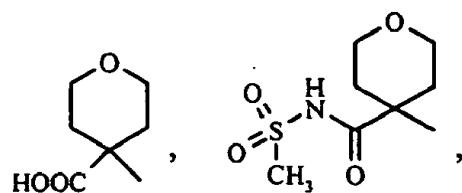
25 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, 1H-benzotriazol-6-ilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indolin-5-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoxazol-4-ilo, [1,2,4]oxadiazol-5-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, fenilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tiazol-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, acetilo, metilo, metoxi, carboxi, oxazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, HO₂C-CH₂-HOCH₂, HO-CH(CH₃)-H-C(=N-OH)-;

H-C(=N-OCH₃)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OCH₃)-, CH₃NH-C(=O)-,

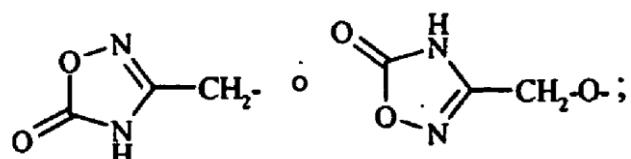


o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy² es naftilo o fenilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de alcoxi-C₁₋₂₀, alquilo-(C_{1-C₃}), hidroxi, ciano, halógeno, halo-alcoxi-C₁₋₂₀, halo-alquilo-C₁₋₂₀, nitro, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, arilo-C₆₋₁₄ o heteroarilo de 5-14 miembros, en los que el arilo-C₆₋₁₄ está opcionalmente sustituido con un alquilo-C₁₋₂₀ o hidroxil-alquilo-C₁₋₂₀ y el heteroarilo de 5-14 miembros está opcionalmente sustituido con alquilo-C₁₋₂₀; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy² es naftilo o fenilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres de los grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre metoxi, metilo, etilo, ciano, bromo, cloro, flúor, F₂HCO-, F₃CO-, F₃C-, nitro o 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy² es ciclohex-1-enilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-5-ilo, naftaleno-2-ilo, isocroman-1-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo o tien-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy² es benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo piridin-4-ilo o tien-2-ilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre:
- formil-alquil C₁₋₂₀-C(=O), alquenilo-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquenilo-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenil-C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), heterociclenilo de 3-10 miembros-C(=O), carboxi, ciano, halo, heteroarilo de 5-14 miembros; heterociclico de 3-10 miembros, hidroxi, R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²NC(=O)-, Y¹Y²NC(=O)-O-, alquil-C₁₋₂₀-O-C(=O)-N(R⁵)-SO₂-, alquil-C₁₋₂₀-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;
- alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi o heteroaril de 5-14 miembros; o
- 30 alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con halógeno, carboxi, heteroarilo de 5-14 miembros, hidroxi, R⁶-C(=O)-N(R⁵)-, R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-; o alcoxi-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi; en la que
- los restos heterociclico de 3-10 miembros en los grupos de sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, oxo, carboxi, alcoxcarbonilo-C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(=O)-;
- 35 los restos heteroarilo de 5-14 miembros en los grupos de sustituyentes están opcionalmente sustituidos con hidroxi, amino, alquilo-C₁₋₂₀, alcoxi-C₁₋₂₀, carboxi, alcoxcarbonilo C₁₋₂₀ o R⁸-SO₂-N(R⁵)-C(-O)-;
- o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos de sustituyentes iguales o diferentes de formilo, metoxi, carboxi, cloro, flúor, ciano, tetrazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, HO₂C-CH₂-O-, HO₂C-C(CH₃)₂-O-, H-C(=N-OH)-, CH₃NHC(=O)-, CH₃CH₂NH-C(=O)-O-, CH₃-O-C(=O)-NH-SO₂-, CH₃-SO₂-NH-C(=O)-, HO₂C-CH(CH₃)-, HO₂C-C(CH₃)₂-, HO₂C-CH₂-O-CH₂-, HOCH₂,

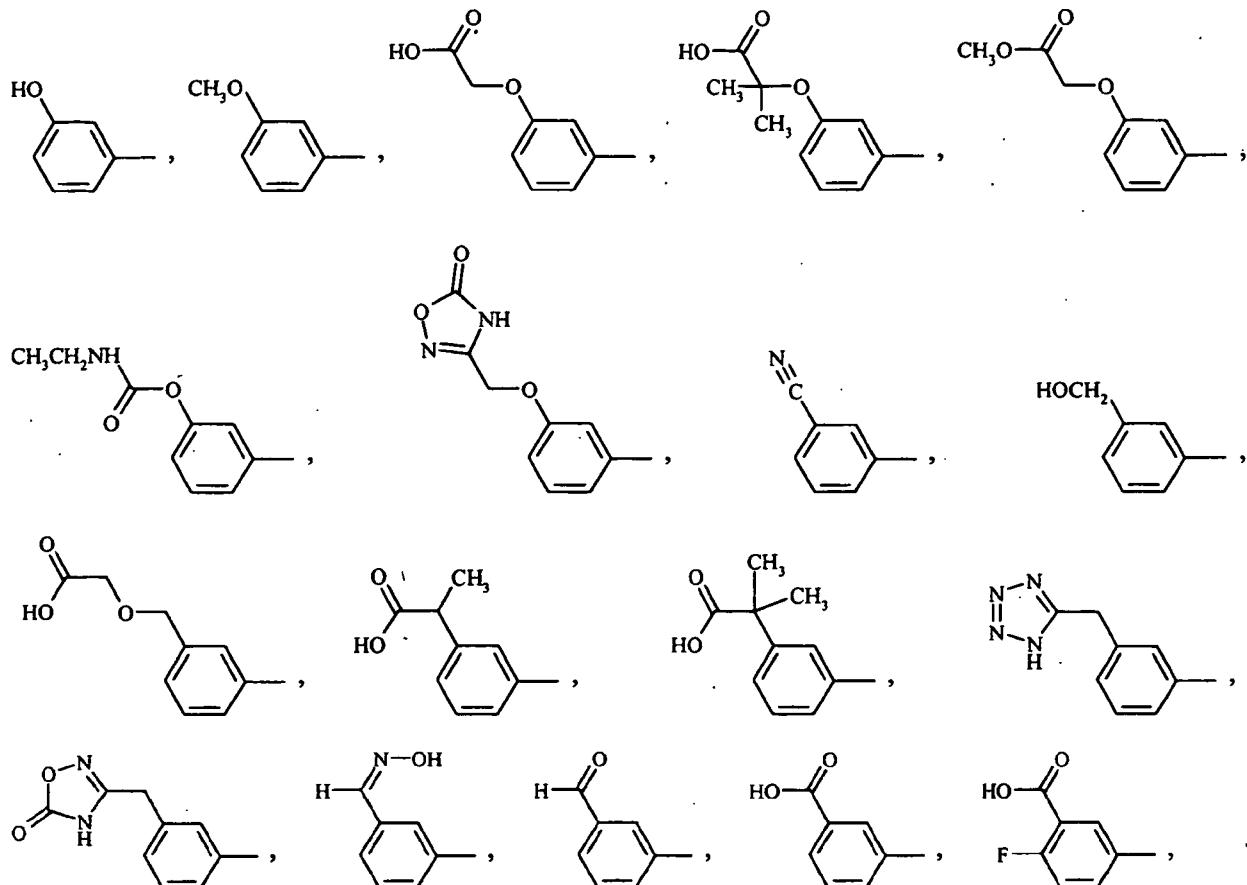


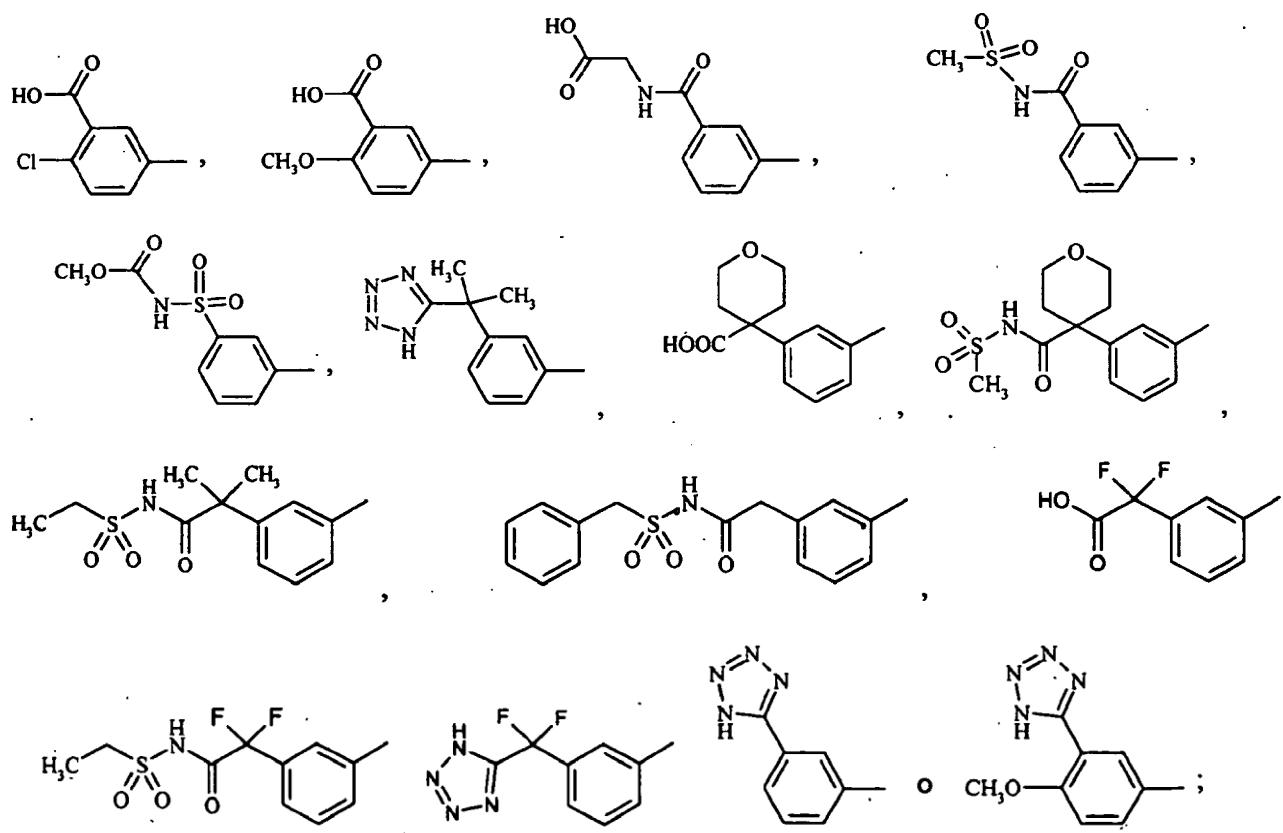
$$\text{HO}_2\text{C}-\text{CF}_2^-, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHC}(\text{=O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-, \text{PhCH}_2\text{SO}_2\text{NHC}(\text{=O})-\text{C}(\text{CH}_3)_2^-, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHC}(\text{=O})-\text{CF}_2^-$$



- 5 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es:



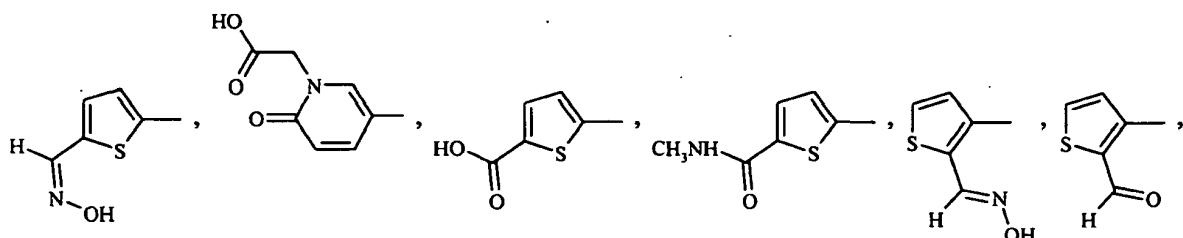


5 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

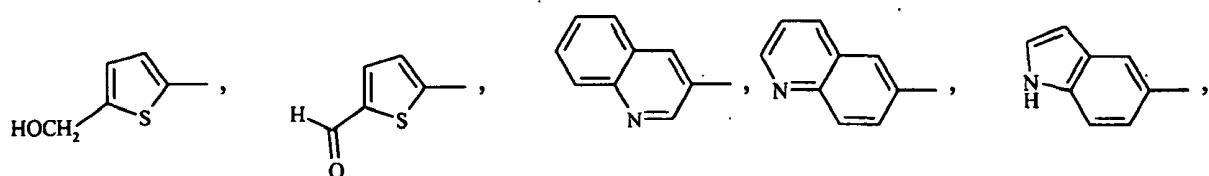
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es 1H-benzotriazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o 1-piperidin-1-ilo, cada uno de los mismos está sustituido con uno a tres grupos iguales o diferentes de formil-alkil-C₁₋₂₀-C(=O), alquenil-C₂₋₁₅-C(=O), alquinil-C₂₋₁₅-C(=O), cicloalquil-C₃₋₁₀-C(=O), cicloalquenil-C₃₋₁₀-C(=O), heterociclico de 3-10 miembros-C(=O), heterociclenilo de 3-10 miembros-C(=O), carboxi, tetrazol-5-ilo; R²-C(=N-OR³)-, Y¹Y²NC(=O)-; o alquilo-C₁₋₂₀, que está opcionalmente sustituido con carboxi o hidroxi; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

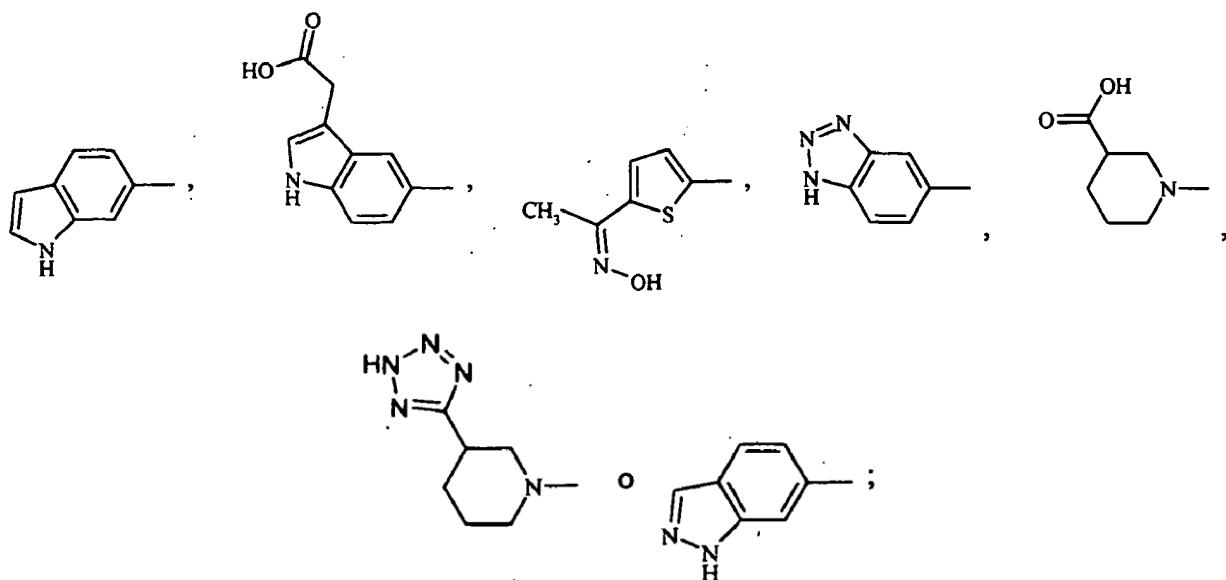
15 33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es 1H-benzotriazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, 2-oxo-1H-piridin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo o 1-piperidin-1-ilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con uno a tres de los grupos iguales o diferentes seleccionados entre formilo, carboxi, tetrazol-5-ilo, H-C(=N-OH)-, CH₃-C(=N-OH)-, CH₃-NH-C(=O)-, HO₂C-CH₂- o HO-CH₂-; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy¹ es:



20





o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en el que Cy² es 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-nitrofenilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo o 4-trifluorometoxifenilo; o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
 3-{6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
 [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida,
- 15 N-etil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida,
 6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
- 20 éster etílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico,
 ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
- 25 [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 (6-isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,

- (5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,
 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,
- 5 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida,
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida,
- 10 [2-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 (6-benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 1-(4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona,
 [6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
- 15 [2-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 2,2'-dimetoxi-N*6*,N*6'-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[4,4']bipirimidinilo-6,6'-diamina,
 [2-metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 2-metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
- 20 [6-(5-difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina,
 6-(4-fluoro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina,
 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilamino)-etil]-fenol,
 N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina,
- 25 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)etilamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-ona,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina,
 [6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-etoxi-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina,
- 30 ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina,
- 35 éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
 éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,
 éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,

éster metílico del ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo,
 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo,
 5 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
 ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético,
 ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 10 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoil)-metanosulfonamida,
 15 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida,
 oxima de 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído ,
 oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído,
 oxima de 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído,
 oxima de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 oxima de 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona,
 20 oxima de 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehído,
 [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 N-(2-Fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina,
 25 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona,
 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-1H-piridin-2-ona,
 3-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona,
 30 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)amina},
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin4-il)amina},
 (6-bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina,
 35 ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida,
 1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona,

- 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol,
 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 ácido 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carbaldehido,
 5 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona,
 ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol,
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina,
 10 2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol,
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 15 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido,
 éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico,
 {2-metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 20 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 (2-metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina,
 25 1-etil-3-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea,
 éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico,
 [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina,
 30 [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-tiofen-2-il-etil]-amina,
 3-{2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol,
 [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina,
 35 [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-fenil-propil]-amina,

- [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 [2-metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 5 (2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina; ácido 3-{6-(2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino}-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina,
 N-(3-{6-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida,
 [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina,
 10 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol,
 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina,
 [2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 15 1-eticarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido (5-{6-(2-(2-fluoro-4-trifluorometil)-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético,
 20 [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio,
 [6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo,
 ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benciloxi)-acético,
 25 éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético,
 ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilaminoacético,
 3-(6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il)-fenil éster del ácido etil-carbámico,
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 30 éster metílico del ácido (3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-benzoico,
 N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida,
 N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-feniletilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida,
 [2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-[etil]-[2-metoxi-6-(3-oxiranilmethoxy-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 ácido 2-{3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etyl-amino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 35 ácido 2-[3-(2-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etyl-amino}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propiónico,
 5-(3-{6-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etyl-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-1-etyl-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona,
 ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etyl-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,

- ácido 2-(3-{(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxílico,
 ácido 1-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopantanocarboxílico,
 2-morfolin-4-il-etyl éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 5 2-(4-metilpiperazin-1-il)-etyl éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol,
 (3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-etyl}-bifenil-3-il)-metanol,
 éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 10 ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico,
 N-[4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-
 metanosulfonamida,
 éster etílico del ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-
 carboxílico,
 15 ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido
 etanosulfónico,
 éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo,
 20 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acetonitrilo,
 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-{(6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil})-2-metoxipirimidin-4-il}-amina,
 ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-{3-[6-(indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 25 N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-
 metanosulfonamida,
 éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-
 carboxílico,
 ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,
 30 2,3-dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[isocroman-1-ilmetil]-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 35 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propiónico,
 2-(3-{6-[(benzofuran-5-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 N-(6-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzotiazol-2-il)-acetamida,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido
 etenosulfónico,
 40 N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-
 metanosulfonamida,

2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)retilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-ona,
 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida,
 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida,
 ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico,
 5 2-(2-cloro-5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol,
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico o
 un N-óxido de los mismos, o un éster profármaco de los mismos, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.

37. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

- 10 3-{6-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzonitrilo;
 [6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina;
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida;
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-N-metil-bencenosulfonamida;
 N-etyl-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida;
 15 N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida;
 6-(3-amino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etyl]-amina;
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida;
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida;
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-carbámico éster etílico del ácido;
 20 ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 trifluoroacetato del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;
 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído;
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído;
 [6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina;
 25 [2-metoxi-6-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-[2-metoxi-6-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 (6-isoquinolin-5-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina;
 (5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol;
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol;
 30 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenilo)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il]-amina;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il]-amina;
 [6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina;
 35 N-(2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanosulfonamida;
 4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 [2-metoxi-6-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etyl]-amina;

(6-benzo[b]tiofen-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 1-(4-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona;
 [6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [6-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 5 [2-metoxi-6-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [6-(4-dimetilamino-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 2,2'-dimetoxi-N*6*,N*6'*-bis-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[4,4']bipirimidinil-6,6'-diamina;
 [2-metoxi-6-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 10 2-metoxi-6-(3-oxazol-5-il-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [6-(5-difluorometil-tiofen-2-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(5-pirrolidin-1-ilmetil-tiofen-2-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de 6-(4-fluoro-3-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxifenil)-etil]-amina;
 hidrocloruro de 4-[2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencilamino)-etil]-fenol;
 15 N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
 hidrocloruro;
 [6-(1H-benzoimidazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 6-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-3H-benzoxazol-2-oná;
 20 hidrocloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol;
 ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico;
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-isopropoxi-pirimidin-4-il]-amina;
 25 [6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-etoxi-pirimidin-4-il]-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina;
 ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 30 [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-(1-oxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina;
 éster etílico del ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;
 éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;
 éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;
 35 éster metílico del ácido 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético;
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo;
 (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acetonitrilo;
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;
 ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético;
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;
 sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 5 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 {2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoil)-metanosulfonamida;
 10 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-N-(2-pirrolidin-1-il-etyl)-benzamida;
 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído oxima;
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído oxima;
 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído oxima;
 15 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído oxima;
 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona oxima;
 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído oxima;
 hidrocloruro de [6-(3-aminometil-4-fluoro-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 hidrocloruro de N-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencil)-2-metoxi-acetamida;
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propil]-amina;
 20 5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-piridin-2-ona;
 hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 25 hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 30 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(2-metoxi-6-tiofen-2-il-pirimidin-4-il)amina};
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-{(6-furan-2-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)amina};
 (6-bifenil-4-il-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amina;
 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 35 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzamida;
 1-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-etanona;
 hidrocloruro de 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol;
 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído;
 ácido 3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;

- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehido;
 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona;
 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-metoxi-6-(6-metoxi-piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
- 5 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol;
 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol;
 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-4-il-pirimidin-4-il]-amina;
 2-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol;
 (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo;
- 10 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo;
 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido;
 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzaldehido;
 ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 [2-metoxi-6-(piridin-3-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
- 15 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehido;
 éster etílico del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
 {2-metoxi-6-[3-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 {2-metoxi-6-[3-(3-metil-isoxazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
- 20 {2-metoxi-6-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 1-etil-3-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-urea;
 éster etílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;
 [2-(4-cloro-fenil)-1-metil-etil]-[6-(3,4-dimetoxi-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina;
- 25 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina;
 [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina;
 hidrocloruro de [2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-tiofen-2-il-etil]-amina;
 3-{2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-etil}-1H-indol-5-ol;
- 30 hidrocloruro de [2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de [2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-piridin-3-il-etil]-amina;
 hidrocloruro de [2-(4-amino-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de (4-metoxi-bencil)-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
- 35 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-fenil-propil]-amina;
 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina;
 ácido (2S)-2-[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico;

[2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 [2-metoxi-6-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 (2-metoxi-6-oxazol-5-il-pirimidin-4-il)-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 ácido 3-{6-[2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 5 hidrocloruro de [2-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-[2-metoxi-6-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-amina;
 hidrocloruro de N-(3-{6-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetamida;
 hidrocloruro de [2-(4-difluorometoxi-fenil)-etil]-[6-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-amina;
 10 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol;
 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico;
 ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico;
 hidrocloruro de 1-etoxicarboniloxi-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico;
 dihidrocloruro de 2-dimetilamino-etil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico;
 15 ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético;
 trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio;
 [6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
 ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
 sal sódica de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
 20 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo;
 ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benciloxi)-acético;
 sodio;
 propionato de 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilo;
 éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético;
 25 ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético;
 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico;
 ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico;
 trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 30 hidrocloruro de [2-metoxi-6-(2-metoxi-benciloxi)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina,
 hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il]-amina,
 éster metílico del ácido (3-{6-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-iloxi}-benzoico,
 N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-2-metoxi-acetamida,
 hidrocloruro de N-[2-(3-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-etil]-acetamida,
 35 [2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-(3-oxiranilmethoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-amina,
 ácido 2-{3-[6-(2,2-difluoro-2-fenil-etyl-amino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 ácido 2-[3-(2-metoxi-6-{2-[4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-etilamino}-pirimidin-4-il)-fenil]-2-metil-propiónico,
 5-(3-{6-[2-(3,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-1-etyl-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona,

- ácido 2-(2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(tiofen-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxílico,
 5 hidrocloruro del ácido 1-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-ciclopantanocarboxílico,
 2-morfolin-4-il-etyl éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 2-(4-metilpiperazin-1-il)-etyl éster del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 éster etílico del ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin4-il}-fenil)-metanol,
 10 (3'-cloro-4'-{2-[6-(3-hidroximetil-fenil)-2-metoxi-pirimidin-4-ilamino]-etyl}-bifenil-3-il)-metanol,
 éster metílico del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico,
 N-(4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil)-
 metanosulfonamida,
 15 éster etílico del ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-
 carboxílico,
 ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin4-il}-fenil)-difluoroacético,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido
 etenosulfónico,
 20 éster etílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-acetonitrilo,
 (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoro-acetonitrilo,
 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etyl]-[6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil}-2-metoxipirimidin-4-il]-amina,
 ácido 2-{3-[6-(indan-1-ilamino)-2-metoxi-pirimidin4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 25 ácido 2-{3-[6-(indan-2-ilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil}-2-metil-propiónico,
 N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-
 metanosulfonamida,
 éster metílico del ácido 4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-
 carboxílico,
 30 ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
 hidrocloruro del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-
 carboxílico,
 2,3-dihidroxi-propil éster del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propiónico,
 35 ácido 2-(3-{6-[(2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[(isocroman-1-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 ácido 2-(3-{2-metoxi-6-[(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-
 propiónico,
 ácido 2-(3-{6-[(benzofuran-5-ilmetil)-amino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico,
 40 N-(6-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzotiazol-2-il)-acetamida,

[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etanosulfónico,

N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-metanosulfonamida,

5 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-oná,

2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida,

2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida,

ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-carboxílico,

2-(2-cloro-5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propan-2-ol o

10 hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-4-fluoro-fenil)-2-metil-propiónico.

38. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

N-metoxicarbonil-3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-bencenosulfonamida;

ácido 3-{6-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;

15 trifluoroacetato del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico;

5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído;

(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-metanol;

(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-metanol;

[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-6-il-pirimidin-4-il]-amina;

20 [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-quinolin-3-il-pirimidin-4-il]-amina;

[6-(1H-indol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;

[6-(1H-benzotriazol-5-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;

hidrocloruro de 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenol;

ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;

25 hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;

hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico;

ácido 2-fluoro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

ácido -{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin4-il}-benzoico;

ácido 2-metoxi-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

30 éster metílico del ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

éster metílico del ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-acético;

ácido (3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin4-il}-fenoxi)-acético;

ácido (5-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2-oxo-2H-piridin-1-il)-acético;

ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

35 sal hidrocloruro del ácido 2-cloro-5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;

hidrocloruro de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-[2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-fenil]-pirimidin-4-il]-amina;

{2-metoxi-6-[4-metoxi-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;

- N-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoil)-metanosulfonamida;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído oxima;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído oxima;
- 1-(5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-il)-etanona oxima;
- 5 {2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído oxima;
- hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- hidrocloruro de 3-(3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenoximetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- ácido 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;
- hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
- 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenol;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carbaldehído;
- hidrocloruro del ácido 3-{6-[2-(4-clorofenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzonitrilo;
- 3-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzaldehído;
- ácido 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
- [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amina;
- [2-metoxi-6-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
- hidrocloruro del ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-propiónico;
- ácido (5-{6-[2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1H-indol-3-il)-acético;
- trifluoroacetato de [6-(1H-indol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amonio;
- [6-(1H-indazol-6-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amina;
- ácido 3-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoico;
- sal sódica de [2-(4-metoxi-fenil)-etil]-{2-metoxi-6-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-pirimidin-4-il}-amina;
- ácido (3-{6-[2-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-bencíloxi)-acético;
- ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-benzoilamino)-acético;
- 3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil éster del ácido etil-carbámico;
- hidrocloruro de [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-{(2-metil-6-{3-[1-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-fenil}-pirimidin-4-il)-amina},
- trifluoroacetato de metilamida del ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofen-2-carboxílico,
- ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-carboxílico,
- ácido 4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carboxílico,
- N-[4-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidropiran-4-carbonil]-metanosulfonamida,
- ácido (3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-difluoroacético,

- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2,2-difluoro-acetil]-amida del ácido etenosulfónico,
- [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-[6-{3-[difluoro-(1H-tetrazol-5-il)-metil]-fenil}-2-metoxipirimidin-4-il]-amina,
- 5 N-[4-(3-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-fenil)-tetrahidro-piran-4-carbonil]-metanosulfonamida,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido etanosulfónico,
- N-[2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metilpropionil]-C-fenil-metanosulfonamida,
- 10 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-morfolin-4-il-propan-1-oná,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(tetrahidropiran-4-il)-isobutiramida o 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N-(1H-tetrazol-5-il)-isobutiramida.
- 15 39. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de dosificación farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo, o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno alérgico, asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, trastorno pulmonar obstructiva crónica.
41. Uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o un éster profármaco del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno alérgico, asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 25 42. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un N-óxido del mismo, o un profármaco de éster del mismo, o una, hidrato o solvato sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un antihistamínico, un antagonista de leucotrieno, un agonista beta, un inhibidor de PDE4, un antagonista de TP y un antagonista de CrTh2, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42, en la que el antihistamínico es fexofenadina, loratadina o citirizina, el antagonista de leucotrieno es montelukast o zafirulast, el agonista beta es albuterol, salbuterol o terbutalina, el inhibidor de PDE4 es roflumilast o cilomilast, el antagonista de TP es Ramatroban, y el antagonista de CrTh2 es Ramatroban.