

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 471**

51 Int. Cl.:

C07D 239/28 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2006 E 06816247 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1937652**

54 Título: **Compuestos de pirimidin-amida como inhibidores de PGDS**

30 Prioridad:

04.10.2005 US 723570 P

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

28.10.2014

73 Titular/es:

**AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
55 CORPORATE DRIVE
BRIDGEWATER, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**ALDOUS, SUZANNE C.;
JIANG, JOHN ZIQI;
LU, JINQI;
MA, LIANG;
MU, LAN;
MUNSON, HARRY RANDALL;
SABOL, JEFFREY STEPHEN;
THURAIRATNAM, SUKANTHINI y
VANDEUSEN, CHRISTOPHER LOREN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 514 471 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

Compuestos de pirimidin-amida como inhibidores de PGDS

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirimidin-amida, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de patologías que pueden modularse por la inhibición de la prostaglandina D sintasa.

Antecedentes de la invención

10 La rinitis alérgica, la enfermedad atópica más común, tiene una prevalencia estimada que varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22 por ciento de la población humana general y se caracteriza por los síntomas de estornudos, descarga nasal y congestión nasal. Se cree que estos síntomas se desencadenan por múltiples mediadores liberados por los mastocitos y otras células inflamatorias. Las terapias actuales, tales como antihistamínicos, tratan eficazmente los estornudos y la descarga nasal, pero tienen poco efecto sobre la congestión, que es un síntoma clave que afecta a la calidad de vida de los pacientes.

15 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 reacción catalizada por la ciclooxigenasa del ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos por provocación inmunológica [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 muy importante de PGD₂, son uno de los participantes claves para dirigir la respuesta alérgica en enfermedades tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights in the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* 33, 550-556, 2003].

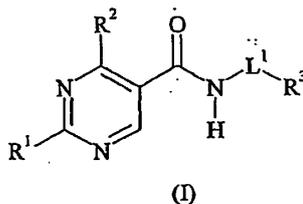
20 En presencia de compuestos de sulfhidrilo, se forma PGD₂ por la isomerización de PGH₂, un precursor común de prostanooides, por acción catalítica de la prostaglandina D sintasa "(PGDS)". Existen dos isoformas de la enzima PGDS: L-PGDS; y H-PGDS. La H-PGDS es una enzima citosólica que se distribuye en los tejidos periféricos, y que se localiza en las células presentadoras de antígenos, mastocitos, megacariocitos y linfocitos Th₂. La acción de la PGD₂ producida está mediada por receptores acoplados a proteínas G: prostaglandina D "(DP)" y crTH₂. Véase (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade y O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, N. *Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, y (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2002.

35 Los autores de la presente invención creen que la inhibición de la formación de PGD₂ debe tener un efecto sobre la congestión nasal y, por lo tanto, debe tener un efecto terapéutico beneficioso en la rinitis alérgica. Además, los autores de la presente invención creen que un inhibidor de la PGDS debe tener un efecto terapéutico beneficioso en varias indicaciones distintas tales como el asma bronquial.

40 Se ha informado sobre inhibidores de PGDS. El compuesto HQL-79, se presenta como un inhibidor débil de PGDS y es antiasmático en modelos de cobaya y rata (Matsushita, et al., *Jpn. J. Pharmacol.* 78: 11, 1998). El compuesto Tranilast se describe como un inhibidor de la PGDS. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthetase. K. Ikai, M. Jihara, k. Fujii, e Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1989, 28, 2773-2676).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



45 donde:

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₄) o halogenoalcoxi (C₁-C₄);

R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

R³ es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

5 acilo, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino,

R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O), Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)NR⁶-, Y¹Y²N- alquilen-(C₁-C₄)-SO₂-alquilen-(C₁-C₄)-, o

alquilo, alquino, alquino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfino, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

10 halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcoxycarbonilo, o

15 heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo,

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, o Y¹Y²N-SO₂-, y

20 cuando R³ es cicloalquilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo,

L¹ es un enlace, o alquilen-(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo,

R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi, o

25 arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el arilo, heteroarilo o el resto arilo o heteroarilo del arilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, alcoxi o halogenoalcoxi; y

cada uno de Y¹ e Y² es independientemente:

hidrógeno,

30 alquilo opcionalmente sustituido con:

hidroxilo, carboxi, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo,

35 cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno o halogenoalquilo, o

cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxi, o

Y¹ e Y² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;

40 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Otro aspecto de la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para usar en un método de tratamiento de trastornos alérgicos y/o inflamatorios, en particular trastornos tales como rinitis alérgica, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un paciente que lo necesite, administrando al paciente un

compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Descripción detallada de la invención

Definición de expresiones

- 5 Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:
- "Acilo" significa H-CO- o (grupo alifático o ciclil)-CO-. Un acilo particular incluye alcanilo inferior que contiene un alquilo inferior. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo, palmitoilo, acrililo, propinoilo y ciclohexilcarbonilo.
- 10 "Alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alqueno particular tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alqueno más particular tiene de 2 a aproximadamente 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 alqueno lineal. La expresión "alqueno inferior" significa de aproximadamente 2 a
- 15 aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alqueno 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.
- "Alcoxycarbonilo" significa alquil-O-CO-. Los ejemplos de alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *t*-butiloxycarbonilo.
- 20 "Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un alquilo particular tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquilo más particular es 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.
- 25 "Alquilo inferior" significa de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquilo lineal que puede ser lineal o ramificada.
- "Alquilamino" significa alquil-NH-. Un alquilamino particular es alquilamino (C₁-C₆). Los ejemplos de alquilamino incluyen metilamino y etilamino.
- 30 "Alquileo" significa un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquileo particular es el alquileo inferior que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, etileno, propileno y butileno.
- "Alquilsulfonilo" significa alquil-SO₂-. Un alquilsulfonilo particular es alquilsulfonilo (C₁-C₆). Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen CH₃-SO₂- y CH₃CH₂-SO₂-.
- "Alquiltio" significa un alquil-S-. Los ejemplos de alquiltio incluyen CH₃-S-.
- 35 "Alquinilo" significa un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquinilo particular tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquinilo más particular tiene de 2 a aproximadamente 6 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 alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquinilo
- 40 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. "Aroilo" significa aril-CO-. Los ejemplos de aroilo incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.
- "Ariilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. Un ariilo particular incluye de aproximadamente 6 a aproximadamente 10
- 45 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen fenilo y naftilo.
- "Ariilalcoxi" significa ariilalquil-O-. Los ejemplos de ariilalcoxi incluyen benciloxi y 1- o 2-naftilmetoxi.
- "Ariilalcoxycarbonilo" significa ariilalquil-O-CO-. Los ejemplos de ariilalcoxycarbonilo incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.
- 50 "Ariilalquilo" significa aril-alquil-. Un ariilalquilo particular contiene un resto alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de ariilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilmetilo.

"Arilalquilsulfonilo" significa aril-alquil-SO₂-. Un arilalquilsulfonilo particular contiene un resto alquilo (C₁-C₆). Los ejemplos de arilalquilsulfonilo incluyen bencilsulfonilo.

5 "Arlcicloalquenilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Un arilcicloalquenilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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 "Arlcicloalquilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un arilcicloalquilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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 "Arlheterociclenilo" significa un arilo y heterociclenilo condensados. Un arilheterociclenilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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, 2H-1-oxoisoquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

20 "Arlheterociclilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un arilheterociclilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclilo se une a través de cualquier átomo del resto heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclilo del arilheterociclilo 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 arilheterociclilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del arilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de arilheterociclilo 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 "Arloxi" significa un aril-O-. Los ejemplos de ariloxi incluyen fenoxi y naftoxi.

"Arloxicarbonilo" significa aril-O-CO-. Los ejemplos de arloxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

35 "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes pretenden incluir los compuestos de fórmula (I) que se han descrito en lo que antecede, los hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuando el contexto así lo permita. Análogamente, la referencia a compuestos intermedios, reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir sus sales, N-óxidos y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

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

45 "Cicloalquenilarilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Un cicloalquenilarilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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. Un cicloalquenilheteroarilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el 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-dihidroquinoxalinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-dihidrobenzoxazolilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos saturados mono- o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a

- aproximadamente 10 átomos de carbono, particularmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos particulares de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y dichos sistemas de anillos particulares 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.
- "Cicloalquilarilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilarilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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.
- "Cicloalquilenos" significa un grupo cicloalquilo bivalente que tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos de carbono. Un cicloalquilenos particular incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y dichos sistemas de anillos particulares se denominan también "inferiores". Los puntos de unión en el grupo cicloalquilenos 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 cicloalquilenos monocíclicos incluyen (1,1-, 1,2- o 1,3-)ciclohexileno y (1,1- o 1,2-)ciclopentileno.
- "Cicloalquilheteroarilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilheteroarilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el 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-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.
- "Ciclilo" significa cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo.
- "Dialquilamino" significa (alquil)₂-N-. Un dialquilamino particular es (alquil C₁-C₆)₂-N-. Los ejemplos de grupos incluyen dialquilamino dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.
- El término "halogeno-" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El halogeno- o halógeno particular es flúor o cloro.
- "Halogenoalcoxi" significa alcoxi sustituido con uno a tres grupos halógeno. Los halogenoalcoxi particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los halogenoalcoxi más particulares son los alcoxi inferiores sustituidos con un halógeno.
- El término "halogenoalquilo" se refiere a alquilo sustituido con uno a tres grupos halógeno. Los halogenoalquilos particulares son alquilo inferior sustituido con uno a tres halógenos. Los halogenoalquilos más particulares son alquilo inferior sustituido con un halógeno.
- "Heteroarilo" significa heteroaril-CO-. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tiofenoilo, nicotinoilo, pirrol-2-ilcarbonilo, y piridinoilo.
- "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde 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 particulares incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, e incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más particulares de los anillos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 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 puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxilo, también incluye su tautómero correspondiente. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.
- "Heteroarilalquilo" significa heteroaril-alquil-. Un heteroarilalquilo particular contiene un resto alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen tetrazol-5-ilmetilo.

"Heteroarilcicloalquenilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. Un heteroarilcicloalquenilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el 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 heteroarilcicloalquenilo de ejemplo incluyen 5,6-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroisoquinolilo, 5,6-dihidroquinoxalinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-dihidrobencoxazolilo.

"Heteroarilcicloalquilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un heteroarilcicloalquilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el 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-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobencoxazolilo.

"Heteroarilheterociclenilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heteroarilheterociclenilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el 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 heteroarilheterociclenilo 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-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.

"Heteroarilheterociclilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heteroarilheterociclilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilheterociclilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo 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 heteroarilheterociclilo condensado puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclilo incluyen 2,3-1H-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-pirrol[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-2H-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.

"Heteroariloxi" significa heteroaril-O-. Los ejemplos de heteroariloxi incluyen piridiloxi.

"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en donde 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. Un sistema de anillos no aromáticos particular incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños de anillo más particulares de los anillos del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y dichos tamaños de anillo particulares 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-tetrahidrohidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo y 2-pirazolínulo. Los ejemplos de oxaheterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo y fluorodihidro-furanilo. Un ejemplo de oxaheterociclenilo multicíclico es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo. Los ejemplos de tioheterociclenilo monocíclico incluyen dihidrotiofenilo y dihidrotiopiranilo.

"Heterociclenilarilo significa un arilo y heterociclenilo condensados. Un heterociclenilarilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 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-oxoisoquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.

"Heterociclenilheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heterociclenilheteroarilo particular es aquel en donde el heteroarilo del mismo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclenilheteroarilo 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 heterociclenilheteroarilo 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 azaheterociclenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterociclenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heterociclenilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclenilheteroarilo 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.

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

"Heterociclilarilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un heterociclilarilo particular es aquel en donde el arilo del mismo es fenilo y el heterociclilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclilarilo 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 heterociclilo del heterociclilarilo 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 heterociclilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del heterociclilarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclilarilo 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.

"Heterocicliilheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heterocicliilheteroarilo particular es aquel en donde su heteroarilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterocicliilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterocicliilheteroarilo 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 heterocicliilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterocicliilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente hasta el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterocicliilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocicliilheteroarilo incluyen 2,3-1H-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-tetrahidro[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-2H-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.

"Alcarilo multicíclico" significa un sistema de anillos multicíclicos que incluye al menos un anillo aromático condensado con al menos un anillo no aromático que puede estar saturado o insaturado y también puede contener en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de alcarilo multicíclico incluyen arilcicloalquenoilo, arilcicloalquilo, arilheterociclenilo, arilheterociclilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilarilo, cicloalquenheteroarilo, cicloalquiheteroarilo, heteroarilcicloalquenoilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterociclenilo, heteroarilheterociclilo, heterociclenilarilo, heterociclenilheteroarilo, heterociclenilheteroarilo y heterocicliheteroarilo. Los grupos alcarilo multicíclico particulares son anillos bicíclicos que incluyen un anillo aromático condensado con un anillo no aromático y que pueden contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

"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 finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. En algunos casos, los propios compuestos pueden autoprotónar sitios básicos de la molécula y formar una sal anfótera interna.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, sulfamatos, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis-β-hidroxi-naftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, 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 en la presente memoria por referencia. También pueden prepararse sales de adición de bases haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de base incluyen sales farmacéuticamente aceptables de metales y de aminas. Las sales de metales adecuadas incluyen sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Una sal de adición de base particular es la sal de sodio o sal de potasio. Las sales de adición de base inorgánica adecuadas se preparan a partir de bases metálicas que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. 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 particularmente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. Amonio, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroxi-metil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminiácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina y dicitohexilamina.

"Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas disolventes en la estructura cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos en fase de solución como solvatos insolubles. Los solvatos particulares incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Realizaciones particulares de la invención

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halógeno, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₄) o halogenoalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es fenilo opcionalmente

sustituido en la posición orto o meta con halógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es 2-fluorofenilo o 3-fluorofenilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R² es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R² es metilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde L¹ es un enlace, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde L¹ es alquileo (C₁-C₃), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde L¹ es -CH₂-, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde:

R³ es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropirano, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

- 20 nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o

alquilo opcionalmente sustituido con:

halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, arilo o heteroarilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con Y¹Y²N-, y

- 25 cuando R³ es cicloalquilo, tetrahidropirano, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo; y

Y¹ e Y² son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es fenilo opcionalmente sustituido con:

acilo, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino,

- 35 R⁵O-C(=O)-C(=OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-alquileo-(C₁-C₄)-SO₂-alquileo-(C₁-C₄)-, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

- 40 arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcoxycarbonilo, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, o Y¹Y²N-SO₂-, y

- 45 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con:

nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilitio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o

5 alquilo opcionalmente sustituido con:

halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo, arilo o heteroarilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, o heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con Y¹Y²N-, y

10 Y¹ e Y² son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en donde R³ es fenilo opcionalmente sustituido con:

Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, alquilsulfonilo, o

15 alquilo sustituido con Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

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

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que:

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con:

Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, alquilsulfonilo, o

20 alquilo sustituido con Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-; y

Y¹ e Y² son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización particular de la invención es un compuesto de Fórmula (I), que es

25 Bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

[1-(1H-imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

30 (6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

[2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(R)-[4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

35 (3-Carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(3-Metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-Hidroxilo-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

Éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,

40 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,

- Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-il}-acético,
 4-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 5 Piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 Pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 20 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(4-difluorofenil)4-metilpirimidina-5-carboxílico,
 3-Etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(4-Metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 3-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 5 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 1-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Morfolin-4-ilbencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-3-carboxílico,
 25 3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-(Morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 Éster dietílico del ácido (4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil)-fosfónico,
 3-(Metanosulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metanosulfonil-pipendin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-Acetsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 (R)-(1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
- 15 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster terc-butílico del ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,
 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico),
 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico),
- 25 3-[(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico),
 3-Isobutilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, o
 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también incluye dentro de su alcance una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PGDS y, por lo tanto, son útiles para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Por consiguiente, otra invención de la presente memoria se refiere a un método para tratar a un paciente que padece de rinitis alérgica y/o asma que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I).

5 Debe apreciarse que las referencias de este documento dirigidas al tratamiento incluyen terapia profiláctica para inhibir PGDS, así como para tratar afecciones agudas, crónicas o fisiológicas establecidas asociadas con PGDS para curar esencialmente a un paciente que las padece, o mejorar las afecciones fisiológicas asociadas con ellas. Las afecciones fisiológicas descritas en este documento incluyen algunas, pero no todas, las posibles situaciones clínicas en las que se justifica un tratamiento para la rinitis alérgica y/o el asma. Los expertos en este campo conocen bien las circunstancias que requieren tratamiento.

10 En la práctica, el compuesto de la presente invención se puede administrar en una forma farmacéutica, farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, que incluye 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 ruta particular puede variar, por ejemplo, con el estado fisiológico del destinatario.

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

Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención para ser administrado en forma de una composición farmacéutica.

25 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 disgregantes, 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
30 agentes de administración, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

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

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

Los agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico y similares.

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

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

45 Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetostearílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, 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.

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

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

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.

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, obleas o comprimidos conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo, o en forma de polvo o gránulos; como una forma farmacéutica líquida tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

"Forma farmacéutica sólida" significa que la forma farmacéutica del compuesto de la invención es una forma sólida, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, grageas o gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto de la invención se mezcla, por lo menos, con un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o: (a) materiales de carga o diluyentes, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, como por ejemplo la parafina, (f) aceleradores de 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 de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, (j) agentes opacificantes, (k) agentes de tamponamiento, y agentes que liberan el compuesto de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente dispersante. Se pueden usar excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato de dicalcio y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos y determinados silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato magnésico, 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 principio activo presente en su interior.

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

Si se desea, y para una distribución más eficaz, el compuesto se puede microencapsular en, o se puede unir a, sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(d,l-lactida co-glicolida)), liposomas, y microesferas y se puede inyectar por vía subcutánea o intramuscular mediante una técnica llamada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar una liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más largo. 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 dosificación líquida" significa que la dosis de un compuesto activo que se va a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados 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.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas 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 principios 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 arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma

arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión se puede constituir 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

5 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. Juntos, el emulsionante o emulsionantes con, o sin, el estabilizante o estabilizantes constituyen la cera emulsionante, y junto con el aceite y la grasa constituyen la base de pomada emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones en crema.

10 Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de un alcohol polihidroxílico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como, propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y sus mezclas. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencie la absorción, o penetración del principio activo a través de la piel, o de otras áreas afectadas.

15 La elección de aceites o grasas adecuadas para una composición se basa en la obtención de las propiedades deseadas. Así una crema debe ser especialmente un producto no graso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar fugas de 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-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP. Éstos

20 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.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones rectal o vaginal implican formulaciones que están en una forma adecuada para administrarse por vía rectal o vaginal a un paciente y que contienen por lo menos

25 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.

30 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,

35 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.

La composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal o por inhalación se refiere a composiciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía nasal o por inhalación a

40 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

45 composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. La terapia por inhalación se administra fácilmente mediante inhaladores dosificadores o cualquier inhalador de polvo seco adecuado, tal como el Eclipse, Spinhaler®, o Ultrahaler® según se describe en la solicitud de patente WO2004/026380, y en la patente de Estados Unidos N° 5.176.132.

50 Los niveles de dosificación reales del principio activo o de los principios activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo o de los principios activos que sea eficaz o que sean eficaces para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración concretos para un 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

55 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 principio activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total del compuesto de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede ser en cantidades, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de

5 peso corporal al día y particularmente de 0,01 a 10 mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, particularmente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, particularmente de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal por día mediante 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.

10 Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis más alta o más baja y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho más bajas. Para otros pacientes, puede ser necesario tener tratamientos a largo plazo al ritmo de 1 a 4 dosis por día, de acuerdo con las necesidades fisiológicas de cada paciente particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

15 Las formulaciones pueden prepararse en forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen la etapa de asociar el principio farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes auxiliares. 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.

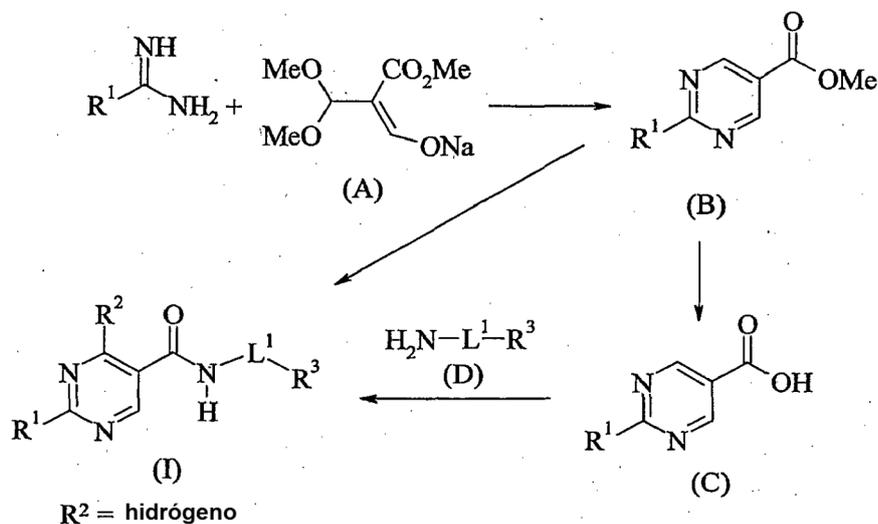
20 Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo en ampollas selladas y viales con tapones elastómeros, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones; inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones para inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos, lo cual hace referencia a los métodos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía, por ejemplo los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

30 En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, 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*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

35 Un compuesto de fórmula (I), en donde R² es hidrógeno, se puede preparar como se muestra en el siguiente esquema I, haciendo reaccionar un compuesto amidina, en donde R¹ es como se define en la presente memoria, con un reactivo de fórmula (A) para formar un compuesto de fórmula (B) que se acopla directamente o a través de su producto hidrolizado de fórmula (C), con una amina de fórmula (D), en donde L¹ y R³ son como se definen en la presente memoria.

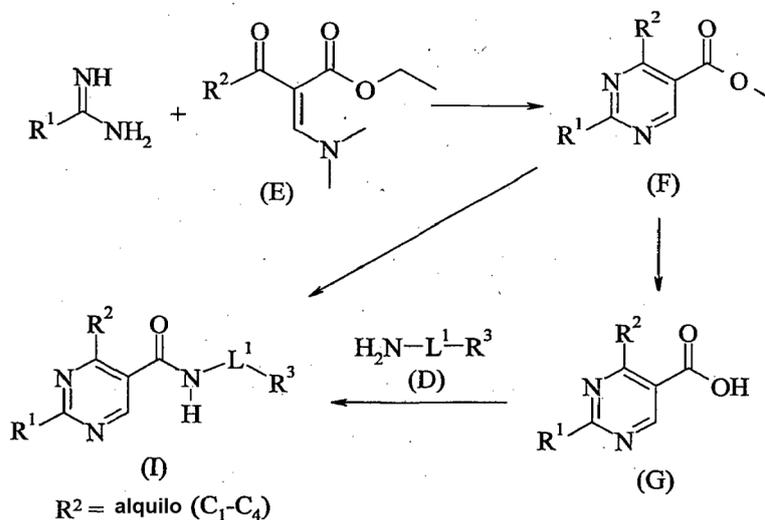
Esquema I



Un compuesto de fórmula (I), en donde R^2 es alquilo (C_1-C_4), se puede preparar, como se muestra en el siguiente esquema II, haciendo reaccionar un compuesto amidina, en donde R^1 es como se define en la presente memoria, con un reactivo de fórmula (E) para formar un compuesto de fórmula (F), que se acopla, directamente o a través de su producto hidrolizado de fórmula (G), con una amina de fórmula (D), en donde L^1 y R^3 son como se definen en la presente memoria.

5

Esquema 2



Los compuestos de la invención se pueden preparar también mediante la interconversión de otros compuestos de la invención.

- 10 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.
- 15 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.

20 Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica serán más evidentes a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como una ilustración y no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electropulverización positiva, barrido de masas m/z de 100 a 1000.

25 Los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H (RMN 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 de 1H , los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

30 Como se usan en los ejemplos y preparaciones que se muestran a continuación, así como en el resto de la solicitud, los términos usados tendrán los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "l" se refiere a litros, "ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados centígrados, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión, "pe" o "p.e." 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, "t.a." se refiere a temperatura ambiente, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete, "t" = triplete; "c" = cuadruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "an" = ancho, "LC" = cromatografía líquida, "MS" = espectrógrafo de masas, "ESI/MS" = ionización por electropulverización/espectrógrafo de masas, "R_t" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = ensayo de proximidad por centelleo, "EtOAc" = acetato de etilo,

40

"PBS" = disolución salina tamponada con fosfato, "IUPAC" = Unión internacional de química pura y aplicada, "MHz" = megahertz, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" = nitrógeno

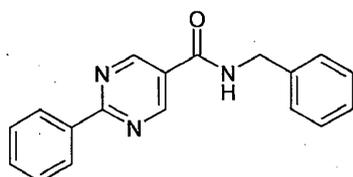
gaseoso, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" =

aproximadamente, "t.a." = temperatura ambiente, "MgSO₄" = sulfato magnésico, "Na₂SO₄" = sulfato sódico, "NaHCO₃" = bicarbonato sódico, "Na₂CO₃" = carbonato sódico, "MCPBA" = ácido 3-cloroperoxibenzoico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = diciclohexilcarbodiimida soportada sobre polímero, "LiOH" = hidróxido de litio, "PS-trisamina" = trisamina soportada sobre polímero, "PGH₂" = prostaglandina H₂, "PGD₂" = prostaglandina D₂; "PGE₂" = prostaglandina E₂, "hPGDS" = PGD₂ sintasa hematopoyética, "GSH" = glutatión (reducido), "EIA" = inmunoensayo enzimático, "KH₂PO₄" = fosfato potásico, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato potásico, dibásico, "FeCl₂" = cloruro de hierro, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol, "DMSO" = dimetilsulfóxido.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Etapa 1: Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo se purga con N₂. El matraz se carga secuencialmente con 3,3-dimetoxipropionato de metilo (5,22 g, 35,3 mmol), 1,2-dimetoxietano anhidro (25 ml), formiato de metilo anhidro (5 ml) e hidruro sódico al 60% (1,70 g, 42,5 mmol), y la mezcla se calienta a 40 – 50°C hasta que se detiene el desprendimiento de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo/agua y se deja que alcance lentamente la temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añade éter anhidro (25 ml) y la suspensión resultante se filtra en una atmósfera de N₂, se lava con éter anhidro (10 ml) y se seca al vacío durante 2 horas para producir la sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (3,51 g, 50%) en forma de un polvo. RMN ¹H (CD₃OD): δ 3,33 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). (Véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, *Synthesis*, 2002, 720-722).

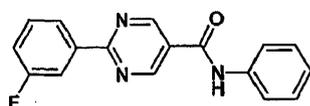
25 Etapa 2: A una solución de hidrocloreuro de benzamida hidrato (2 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añade sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (0,46 g, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 1 hora. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (15 ml). Después de la adición de agua, se observa la inmediata precipitación del producto. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan con agua (2,5 ml) y se secan al vacío para producir éster metílico del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,32 g, 74%). (Véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, *Synthesis*, 2002, 720-722).

35 Etapa 3: Una disolución de éster metílico del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (3,15 g) y LiOH (0,71 g) en una mezcla de MeOH, THF y agua (1:1:1 en volumen, 120 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche, se separan por evaporación el MeOH y THF para dar una solución acuosa. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico al 5% para ajustar el pH entre 2,5 y 3. El precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para producir 2,94 g (□100%) de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 201 (M+H).

40 Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (80 mg), 1-hidroxibenzotriazol (92 mg) y carbodiimida soportada sobre polímero (640 mg, 1.25 mmol/g) en 8 ml de DCM se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se añade bencilamina (43 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 días, se añade PS-trisamina (295 mg, 4,08 mmol/g). La mezcla se agita de forma continua a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra para dar la bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (98 mg, 85%) en forma de un sólido. MS: 290 (M+H); RMN ¹H (CDCl₃): 9,17 (s, 2H), 8,50 (d, 2H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 5H), 6,54 (ancho, H), 4,69-4,71 (d, 2H). Cl₅₀ = 10 nM.

Ejemplo 5

Fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

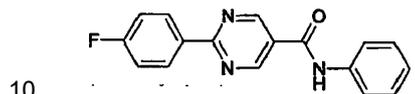


45

Una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (107 mg, 0,49 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2), 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,56 mmol) y PS-DCC (511 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade anilina (30,4 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade PS-trisamina (392 mg, 3,75 mmol/g, 1,47 mmol) y la mezcla se agita continuamente a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtra y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra para dar la fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido con rendimiento cuantitativo. MS: 294 (M+H).

Ejemplo 6

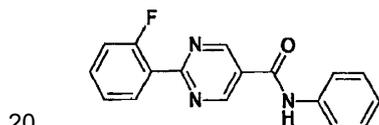
Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (107 mg, 0,49 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2), 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,56 mmol) y PS-DCC (511 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade anilina (30,4 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade PS-trisamina (392 mg, 3,75 mmol/g, 1,47 mmol) y la mezcla se agita continuamente a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtra y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra para dar la fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (83,4 mg, 86%) en forma de un sólido. MS: 294 (M+H).

Ejemplo 7

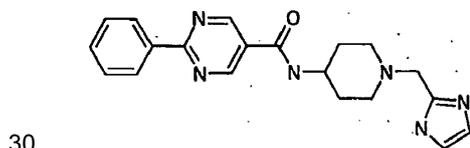
Fenilamida del ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg, 0,48 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0,54 mmol) y PS-DCC (501 mg, 1,28 mmol/g, 0,64 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade anilina (29,9 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se añade PS-trisamina (385 mg, 3,75 mmol/g, 1,44 mmol) y la mezcla se agita continuamente a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtra y se lava con EtOAc. El filtrado se concentra para dar la fenilamida del ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (60 mg, 63%) en forma de un sólido. MS: 294 (M+H).

Ejemplo 9

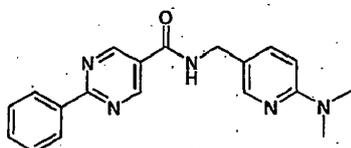
[1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



35 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamina, se prepara la [1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (74 mg) en forma de un sólido. MS: 363 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,80-1,89 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,21-3,37 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,14 (m, H), 4,66 (s, 2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 8,44 (m, 2H), 8,69 (d, H), 9,23 (s, 2H); Cl₅₀ = 2 nM.

Ejemplo 10

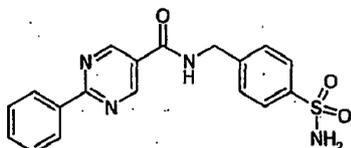
(6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 6-dimetilamino-piridin-3-ilmetilamina (0,3 mmol), se prepara la (6-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 334 (M+H).

Ejemplo 12.

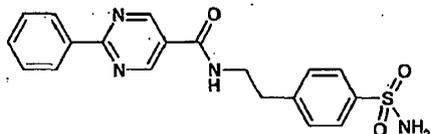
5 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-aminometil-bencenosulfonamida (0,3 mmol), se prepara la 4-sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 369 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,60 (d, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,54-7,64 (m, 5H), 7,78 (d, 2H), 8,45 (m, 2H), 9,30 (s, 2H), 9,46 (t, H).

Ejemplo 13

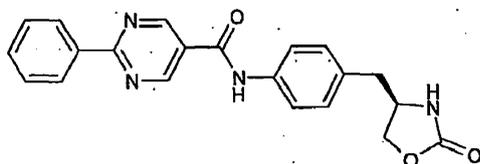
[2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-(2-amino-etil)-bencenosulfonamida (0,3 mmol), se prepara la [2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 383 (M+H).

Ejemplo 14

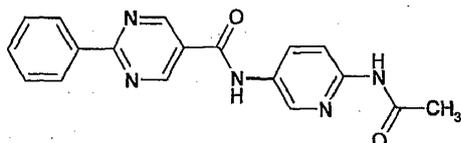
(R)-[4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-(4-amino-bencil)-oxazolidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara la (R)-[4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,85-2,94 (m, 2H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,36 (m, H), 7,30 (d, 2H), 7,46-7,60 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,44-8,56 (m, 2H), 9,23 (d, 2H).

25 Ejemplo 15

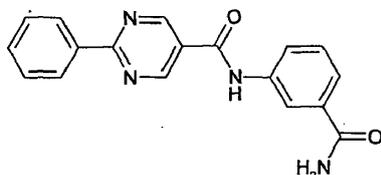
(6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Seguendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la N-(5-amino-piridin-2-il)-acetamida (0,3 mmol), se prepara la (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,09 (s, 3H), 7,47-7,66 (m, 3H), 8,09 (s, 2H), 8,40-8,53 (m, 2H), 8,72 (s, H), 9,36 (s, 2H), 10,29 (s, N-H), 10,70 (s, N-H).

Ejemplo 16

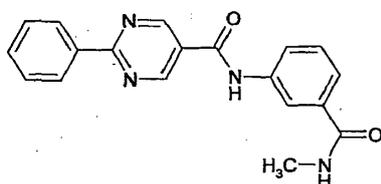
(3-Carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 3-amino-benzamida (0,3 mmol), se prepara la (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 319 (M+H).

Ejemplo 17

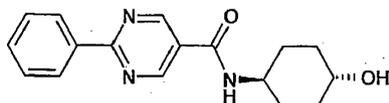
(3-Metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 3-amino-N-metil-benzamida (0,3 mmol), se prepara la (3-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 333 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,79 (d, 3H), 7,47 (t, H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,96 (d, 2H), 8,23 (s, H), 8,37-8,54 (m, 3H), 9,37 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

15 Ejemplo 18

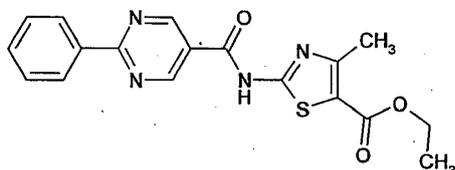
(4-Hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-amino-ciclohexanol (0,3 mmol), se prepara la (4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 298 (M+H).

Ejemplo 19

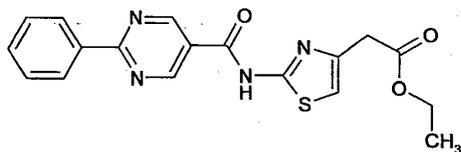
Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por el éster etílico del ácido 2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0,3 mmol), se prepara el éster metílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 369 (M+H).

Ejemplo 20

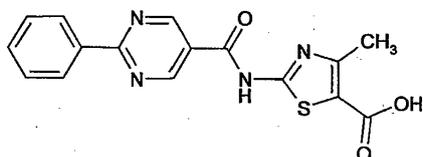
Éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por el éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (0,3 mmol), se prepara el éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético en forma de un sólido. MS: 369 (M+H).

Ejemplo 21

Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



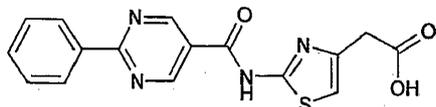
- 10 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico (0,15 mmol) y solución acuosa de NaOH al 10% (4 ml) en THF (10 ml) se agita a 60°C durante 18 h. Se evapora el THF y el

residuo se acidifica con ácido clorhídrico al 5% a pH ~ 2,0-2,5. El precipitado se filtra y seca para dar el ácido 4-

metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 341 (M+H).

Ejemplo 22

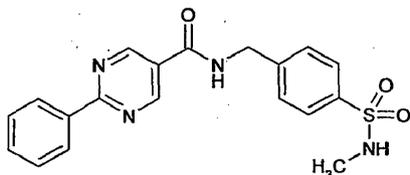
- 15 Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-4-tiazol-il}-acético



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 21 pero sustituyendo el éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico por el éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético, se prepara el ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético en forma de un sólido. MS: 341 (M+H).

Ejemplo 23

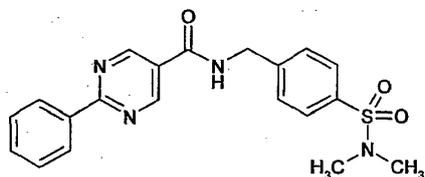
4-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por el hidrocloreto de la 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida (1,5 mmol), se prepara la 4-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD³OD): δ 3,36 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 8,50 (m, 2H), 9,25 (s, 2H).

Ejemplo 24

4-Dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

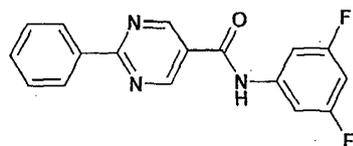


5 Una mezcla de la sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (ejemplo 12, 0,3 mmol), yodometano (0,3 mmol) y carbonato potásico (0,9 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentra a vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (30 ml). La solución resultante se lava con agua, salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en DCM al 5-10% para dar la 4-dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 397 (M+H);

10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ 2,70 (s, 6H), 4,74(s, 2H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,43-8,56 (m, 2H), 9,25 (s, 2H).

Ejemplo 25

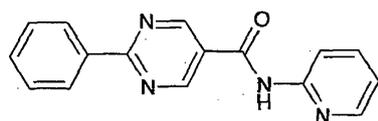
(3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 3,5-difluoroanilina (0,3 mmol), se prepara la (3,5-difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 312 (M+H).

Ejemplo 26

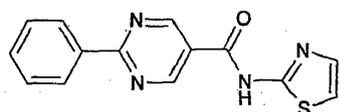
Piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 2-aminopiridina (0,3 mmol), se prepara la piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 277 (M+H).

Ejemplo 27

Tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

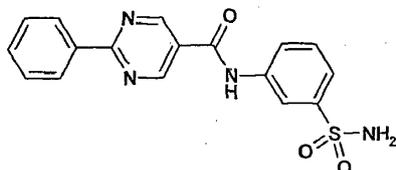


25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por el 2-aminotiazol (0,3 mmol), se prepara la tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 283 (M+H).

30

Ejemplo 28

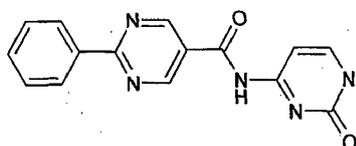
(3-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 3-amino-benzenesulfonamida (0,3 mmol), se prepara la (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 355 (M+H).

Ejemplo 29

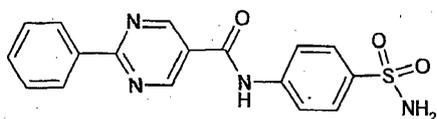
(2-Oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-amino-1H-pirimidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara la 2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 294 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,17 (s ancho, N-H), 7,47-7,68 (m, 4H), 7,90 (d, H), 8,46 (d, 2H), 9,35 (s, 2H), 11,65 (s ancho, N-H); Cl₅₀ = 15 nM.

Ejemplo 30

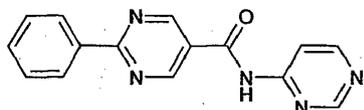
(4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-amino-benzenosulfonamida (0,3 mmol), se prepara la (4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 355 (M+H). Cl₅₀ = 5 nM.

Ejemplo 31

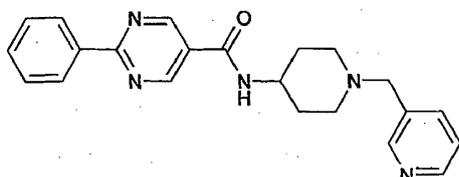
Pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 4-aminopirimidina (0,3 mmol), se prepara la pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 278 (M+H);

Ejemplo 32

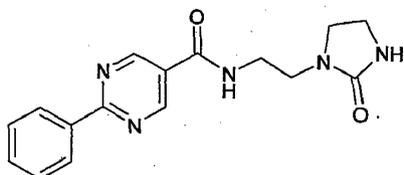
(1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol), se prepara la (1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 374 (M+H).

Ejemplo 33

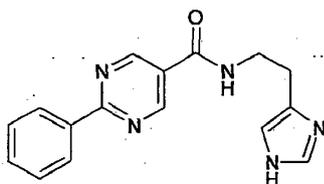
- 5 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 1-(2-amino-etil)-imidazolidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara la [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 312 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,47-3,58 (m, 4H), 4,60-4,73 (m, 4H), 4,52 (s; N-H), 7,46-7,57 (m, 3H), 8,02 (s ancho, N-H), 8,53 (m, 2H), 9,24 (s, 2H); Cl₅₀ = 32 nM.

Ejemplo 34

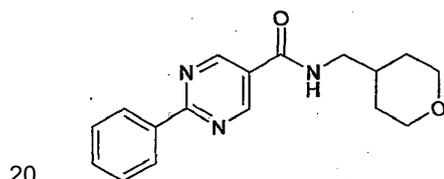
- [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina (0,3 mmol), se prepara la [2-(1H-imidazol-4-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido, MS: 294 (M+H); Cl₅₀ = 35 nM.

Ejemplo 35

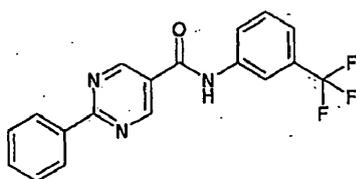
- (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la (tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (0,3 mmol), se prepara la (tetrahidropiran-4-ilmetil)amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 298 (M+H).

Ejemplo 36

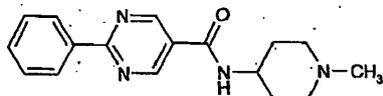
- 25 (3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 30 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 3-trifluorometil-anilina (0,3 mmol), se prepara la (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 344 (M+H).

Ejemplo 38

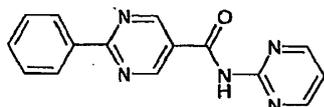
(1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol), se prepara la (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 297 (M+H); Cl₅₀ = 96 nM.

Ejemplo 39

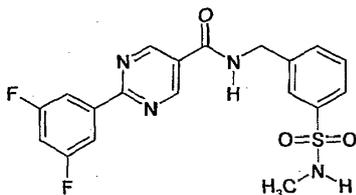
Pirimidin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por la 2-aminopirimidina (0,3 mmol), se prepara la pirimidin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 278 (M+H).

Ejemplo 40

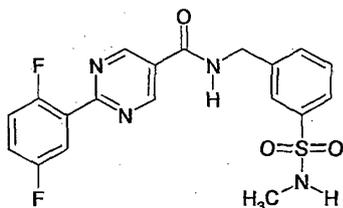
3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 15
20
25 Una mezcla de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (190 mg, 0,5 mmol) en DMF seca (5 ml) se trata con diisopropiletilamina (0,09 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una disolución de 3-metilsulfamoilbencilamina (150 mg, 0,75 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se separa el disolvente y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y se lava con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en DCM al 30% para dar la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg, 62%) en forma de un sólido. MS: 419 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41(d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43-7,75 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H); Cl₅₀ = 49 nM.

Ejemplo 41

3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

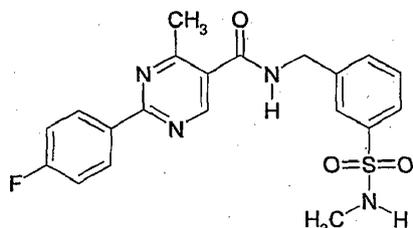


- 30
35 Una mezcla de ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el ejemplo 2, etapas 1 y 2), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (190 mg, 0,5 mmol) en DMF seca (5 ml) se trata con 0,09 ml de diisopropiletilamina y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una solución de 3-metilsulfamoilbencilamina (150 mg, 0,75 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se separa el disolvente y el residuo se reparte entre EtOAc y solución saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se separan y se lavan con agua y salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en

columna eluyendo con EtOAc en DCM al 20% para dar la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluorofenil)-piridina-5-carboxílico (135 mg, 65%) en forma de un sólido. MS: 419 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43-7,78 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H).

Ejemplo 42

5 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico



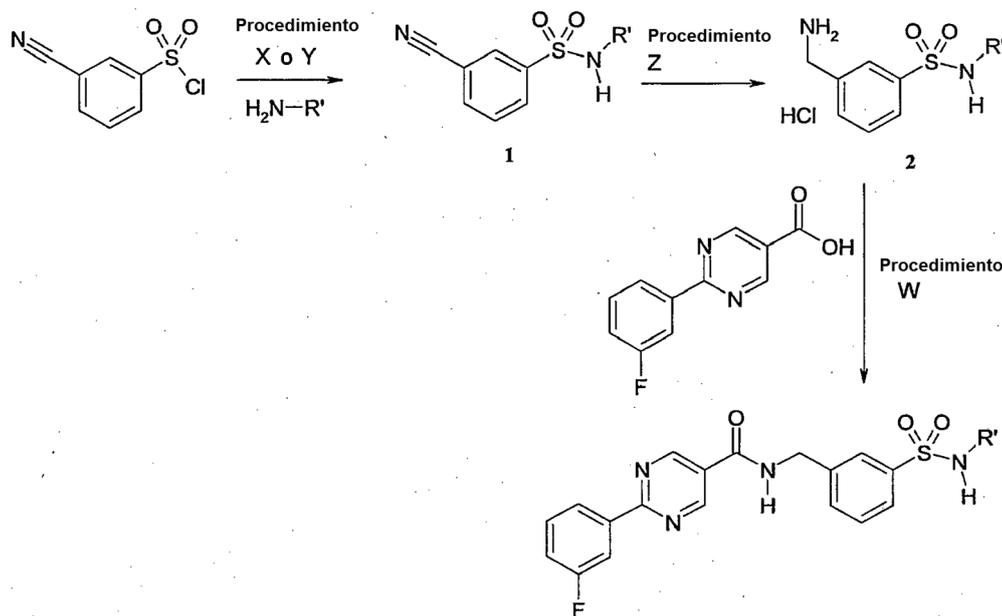
10 Etapa 1: Se añade hidrocloreuro de 4-fluorobenzamida (1,25 g, 7,16 mmol) a una solución de sodio metal (0,17 g, 7,39 mmol) en etanol seco (25 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se añade -2-acetil-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (1,35 g, 7,16 mmol). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. El disolvente se separa a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío para dar el -2-(4-fluorofenil)-metilpirimidina-5-carboxilato de etilo (1,65 g, 87%) en forma de un sólido. MS: 261 (M+H) 261.

Etapa 2: Una solución de 2-(4-fluorofenil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,65 g, 6,35 mmol) en MeOH (75 ml) se trata con hidróxido sódico acuoso 2 N (10 ml) y se calienta a temperatura de reflujo durante 30 min. Se separa el

15 MeOH a vacío y el residuo se diluye con agua (50 ml). La solución se ajusta a pH ~ 2 con ácido clorhídrico 2 M. El

precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para dar el ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (1,3 g, 88%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H).

20 Etapa 3: Una mezcla de ácido 2-(4-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (232 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (380 mg, 1 mmol) en DMF seca (12 ml) se trata con diisopropiletamina (0,18 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una solución de 3-metilsulfamoilbencilamina (300 mg, 1,5 mmol) en DMF seca (1,5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se separa el disolvente y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa y se lava con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc en heptano al 60% para dar la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(4-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (210 mg, 52%) en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,37-7,40 (t, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,60-7,75 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,45-8,50 (dd, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,30 (t, 1H).



Procedimiento general X: Formación de sulfonamida

- 5 Se carga un vial con amina H₂N-R' (1 mmol) seguido de p-dioxano (5 ml) y piperidinometil-poliestireno (375 mg, 1,5 mmol, 4 mmol/g de resina). El vial se agita en un agitador orbital durante 20 min. Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (181 mg, 0,9 mmol) y el vial de reacción se pone en el agitador orbital durante 18 h. El vial se retira del agitador orbital y se añade MeOH (5 ml) seguido de la adición de resina de 4-benciloxibenzaldehído-poliestireno (100 mg, 0,3 mmol, 3 mmol/g de resina). Se continúa la agitación en el agitador orbital durante 5 h. La muestra se filtra, la resina se lava con MeOH, y las fracciones orgánicas combinadas se concentran para dar el compuesto sulfonamida 1.

Procedimiento general Y: Formación de sulfonamida

- 10 Se carga un vial con amina H₂N-R' (1 mmol) seguido de p-dioxano (5 ml) y trietilamina (202 mg, 2 mmol). Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (181 mg, 0,9 mmol) y el vial de reacción se coloca en un agitador orbital durante 18 h. Los disolventes se separan a vacío. El residuo se reparte entre HCl en agua 1 N (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a vacío para dar el compuesto sulfonamida 1.

Procedimiento general Z: Hidrogenación

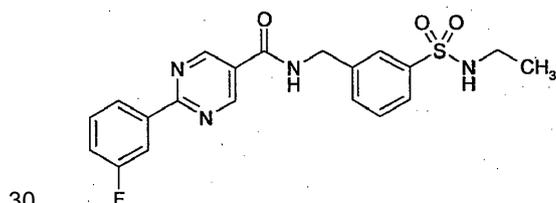
- 15 A una disolución del compuesto sulfonamida (0,9 mmol) en MeOH (9 ml) se añade paladio sobre carbono (200 mg, 10% en peso sobre carbono, 50% en peso de agua, ACROS) seguido de HCl en agua concentrado (1 ml). La reacción se pone alternativamente a vacío y con hidrógeno (1 atm) durante 3 ciclos antes de dejarla en atmósfera de hidrógeno con agitación magnética durante 24 h. La reacción se filtra a través de un tapón de celite y el filtrado se concentra a vacío para dar el compuesto hidrocloreto de amina 2.

- 20 Procedimiento general W: Acilación paralela

- 25 A una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (196 mg, 0,9 mmol) en DCM (5 ml) se añade cloruro de oxalilo (229 mg, 1,8 mmol) seguido de DMF (2 µl). La reacción se agita durante 3 h. Se añade tolueno anhidro (0,5 ml) y la mezcla se concentra a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (7 ml) y la disolución resultante se añade a una mezcla del compuesto hidrocloreto de amina 2 (1 mmol), Na₂CO₃ (212 mg) en agua (5 ml) en un vial con agitación rápida. La reacción se agita durante 18 h, y la fase orgánica se separa y se concentra a vacío. El residuo se suspende en DMSO (3 ml), se filtra, se purifica por HPLC de fase inversa (fase móvil de agua y acetonitrilo con tampón de TFA al 0,1%) para dar el producto deseado.

Ejemplo 45

3-Etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

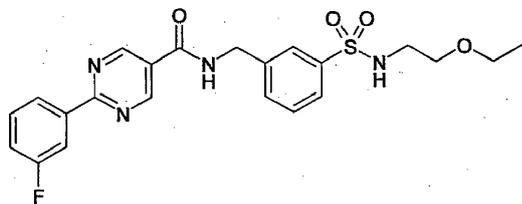


- 35 Una disolución de etilamina (2 M en MeOH, 6 mmol) en DCM (40 ml) se enfría en un baño de agua helada y se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (402 mg, 2 mmol). La reacción se agita rápidamente durante 2 h. Se añade agua (40 ml) y la reacción se acidifica a aproximadamente pH 4, mediante la adición cuidadosa de HCl concentrado. El DCM se separa a vacío. El precipitado se recoge por filtración. El precipitado se hidrogena usando el método general Z para dar el compuesto hidrocloreto de amina. El compuesto hidrocloreto de amina se acila usando el procedimiento de acilación W para preparar la 3-etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (449 mg) en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H), 2,75-2,9 (m, 2H), 4,65 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,55-7,75 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,27 (s ancho, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,58 (t, 1H); Cl₅₀ = 58 nM.

40

Ejemplo 46

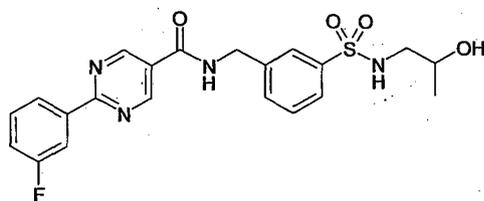
3-(2-Etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 2-etoxi-etilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(2-etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (210 mg) en forma de un polvo. MS: 457 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (t, 3H), 2,9 (t, 2H), 4,6 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,8 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,3 (s, 1H).

Ejemplo 47

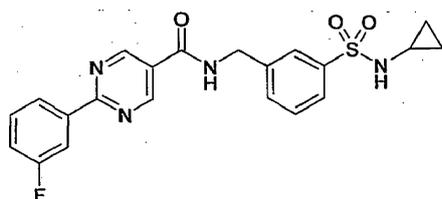
3-(2-Hidroxi-propilsulfamoil)bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 1-amino-propan-2-ol como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) en forma de un sólido. MS: 443 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (d, 3H), 2,57-2,71 (m, 2H), 3,55-3,61 (q, 1H), 4,6 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,54-7,77 (m, 4H), 7,8 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H).

Ejemplo 48

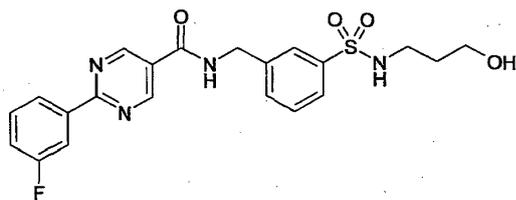
3-Ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando ciclopropilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) en forma de un sólido. MS: 425 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,35-0,49 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,57-7,73 (m, 4H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); Cl₅₀ = 132 nM.

Ejemplo 49

2-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

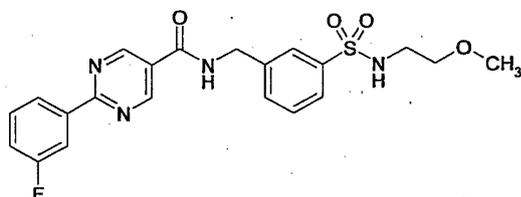


- 25 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 3-aminopropanol como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg) en forma de un polvo. MS: 443 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (p, 2H), 2,79 (t, 2H), CH₂ escondido en el

pico del agua, 4,64 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,135 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,29 (s, N-H), 9,33 (s, 1H); $Cl_{50} = 22$ nM.

Ejemplo 50

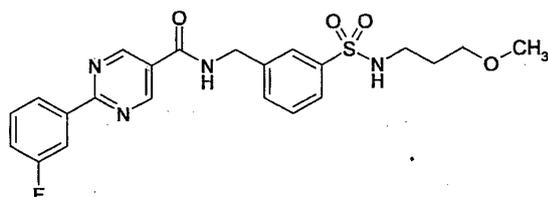
3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 2-metoxietilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) en forma de un polvo. MS: 443 (M-H); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2,90 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), CH_2 escondido bajo el pico del agua, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,54-7,71 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,57 (s ancho, N-H).

Ejemplo 51

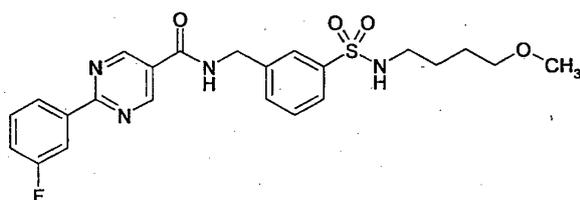
3-(3-Metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 3-metoxipropilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(3-metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (201 mg) en forma de un polvo. MS: 457 (M-H); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57 (p, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,58 (s ancho, N-H); $Cl_{50} = 37$ nM.

Ejemplo 52

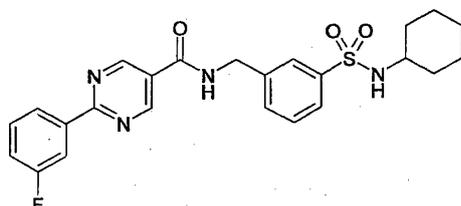
20 3-(4-Metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



25 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 4-metoxibutilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(4-metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (220 mg) en forma de un polvo. MS: 471 (M-H); RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,01 (t, 2H), 1,57 (p, 2H), 2,78 (t, 2H), CH_2 y CH_3 escondidos bajo el pico del agua, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,59 (s ancho, N-H).

Ejemplo 53

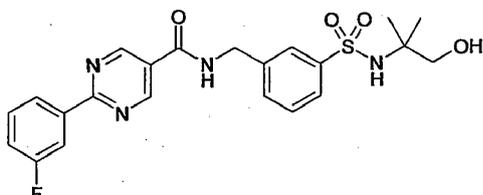
3-Ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando ciclohexilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (240 mg) en forma de un polvo. MS: 467 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (t, 6H), 1,41 (s ancho, 1H), 1,53-1,55 (m, 4H), 2,90 (s ancho, 1H), 4,63 (d, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,53-7,72 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,55 (t, 1H).

Ejemplo 54

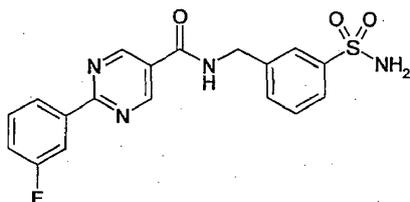
3-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 2-amino-2-metil-propan-1-ol como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (90 mg) en forma de un sólido. MS: 457 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (s, 6H), 3,19 (d, 2H), 4,63 (d, 2H), 4,75 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,52-7,67 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,54 (t, 1H); Cl₅₀ = 60 nM.

Ejemplo 55

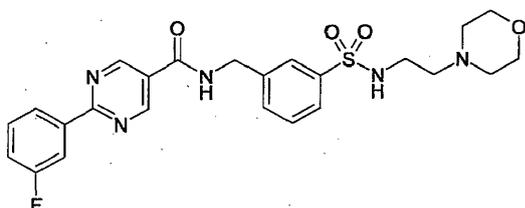
15 3-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



20 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando terc-butilamina como la amina en el procedimiento Y, se prepara la 3-sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (25 mg) en forma de un polvo. MS: 385 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,62 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,53-7,75 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); Cl₅₀ = 31 nM.

Ejemplo 56

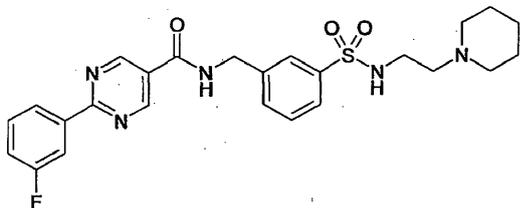
3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



25 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-morfolin-4-il-etilamina como la amina en el procedimiento X, se prepara la 3-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 500 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,0-3,4 (m, 8H), 3,5-3,75 (m, 2H), 3,85-4,1 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H), 9,69 (m, 1H); Cl₅₀ = 37 nM.

Ejemplo 57

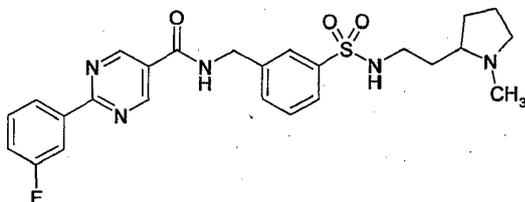
3-[2-(2-piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-piperidin-1-il-etilamina como la amina en el procedimiento X, se prepara la 3-[2-(2-piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 498 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,2-1,8 (m, 6H), 2,8-2,95 (m, 2H), 3,11 (s ancho, 4H), 3,3-3,5 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 58

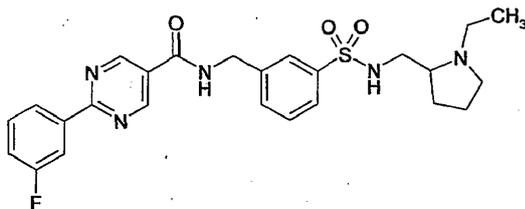
- 10 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina como la amina en el procedimiento X, se prepara la 3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (110 mg). MS: 498 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,7 (m, 2H), 1,7-2,2 (m, 4H), 2,7-2,9 (m, 5H), 3,0-3,1 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 59

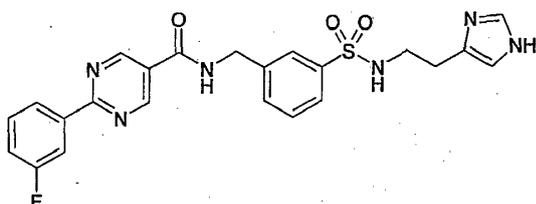
3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando C-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metilamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-[(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (85 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 498 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H), 1,6-2,2 (m, 4H), 2,95-3,2 (m, 4H), 3,25-3,45 (m, 2H), 3,45-3,6 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,76 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H), 8,31 (d, 1H), 9,13 (s ancho, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Ejemplo 60

3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

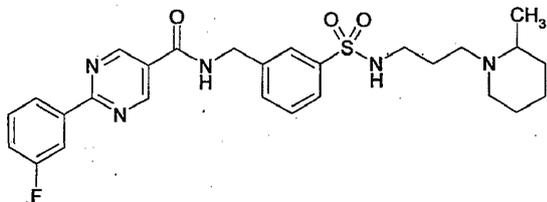


Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina como la amina en el

procedimiento X, se prepara la 3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (30 mg) en forma de un sólido. MS: 481 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,77 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,56-7,96 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); Cl_{50} = 61 nM.

5 Ejemplo 61

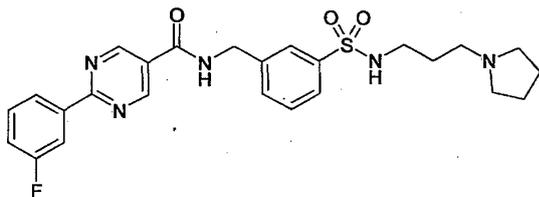
3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (155 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 526 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (dd, 3H), 1,3-1,9 (m, 8H), 2,75-3,25 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,9-9,2 (m, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Ejemplo 62

3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

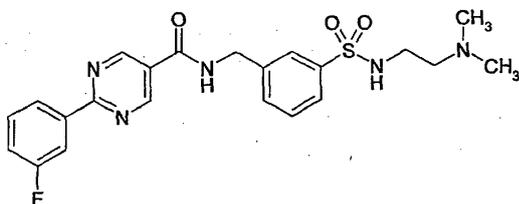


15 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 3-pirrolidin-1-il-propilamina como la amina en el procedimiento X, se prepara la 3-(3-pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg). MS: 498 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,7-1,9 (m, 4H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,2-3,35 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,77 (m, 4H), 7,79 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,41 (s ancho, 1H), 9,56 (t, 1H).

20

Ejemplo 63

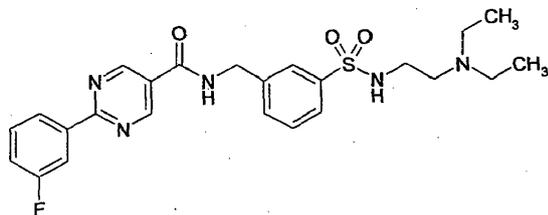
3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



25 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N^1, N^1 -dimetil-etano-1,2-diamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (38 mg) en forma de un sólido. MS: 458 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2,78 (s, 6H), 3,0-3,2 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,76 (m, 4H), 8,01 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s ancho, 3H), 9,56 (t, 1H); Cl_{50} = 45 nM.

Ejemplo 64

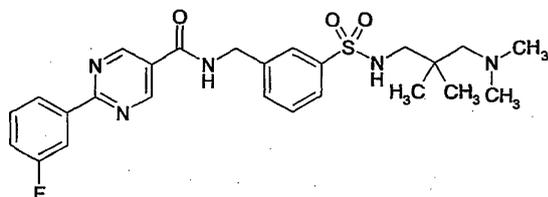
3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-dietil-etano-1,2-diamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-(2-dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (128 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 486 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,16 (t, 6H), 3,0-3,2 (m, 8H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,76 (m, 4H), 7,83 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,17 (s ancho, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Ejemplo 65

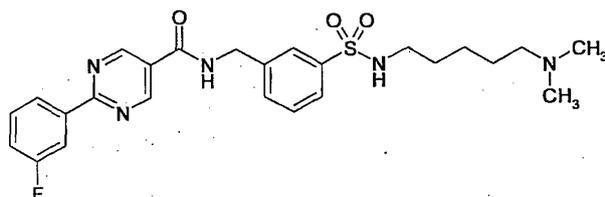
- 10 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2,2,N¹,N¹-tetrametil-propano-1,3-diamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) que contiene pequeñas cantidades de TFA. MS: 500 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6H), 2,68 (d, 2H), 2,84 (d, 6H), 3,03 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,74 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,85 (s ancho, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H); Cl₅₀ = 35 nM.

Ejemplo 66

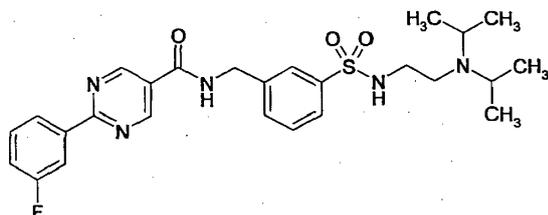
3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-dimetil-pentano-1,5-diamina como la amina en el procedimiento X se prepara la 3-(5-dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg). MS: 500 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22-1,27 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,44-1,57 (m, 2H), 2,70-2,74 (m, 8H), 2,92-2,99 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,56-7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 67

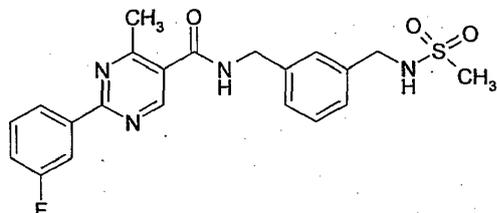
3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-diisopropil-etano-1,2-diamina como la amina

en el procedimiento X se prepara la 3-(2-diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg). MS: 514 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (t, 12H), 3,06-3,08 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,59 (t, 1H).

5 Ejemplo 68

3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1. Se añade Na⁰ (0,66 g, 28,6 mmol) a EtOH anhidro (100 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade hidrocloreto de 3-fluorobenzamida (4,87 g, 27,8 mmol) y la solución se agita durante 15 min. Se añade éster etílico del ácido 2-dimetilaminometileno-3-oxo-butírico (5,3 g, 28,6 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reflujo en una atmósfera de N₂ durante 1 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (300 ml), se lava con salmuera (2 x 100 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra para dar el éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,8 g, 99%). MS: 261 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 4,42 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 9,21 (s, 1H).

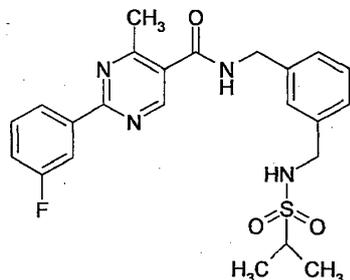
Etapa 2. Una solución de éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,7 g, 27,2 mmol) y NaOH (2,1 g, 54,4 mmol) en una solución 1:1:1 de THF, MeOH y agua (300 ml) se calienta a temperatura de reflujo durante 45 min. El THF/MeOH se evapora y la solución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH a entre 2 y 3. El sólido se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío para producir el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (5,4 g, 91%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,85 (s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

Etapa 3. A una disolución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,195 g, 0,89 mmol) en THF (5 ml) se añade carbonildiimidazol (0,18 g, 1,1 mmol) y se calienta a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente. Se añade éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico (0,25 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con salmuera (2x50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar el éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,32 g, 80%) en forma de un sólido. MS: 451 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,38 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,14 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

Etapa 4. A una solución del éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,05 g, 0,111 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se añade TFA (0,013 ml, 0,111 mmol) y la mezcla se agita durante 2,5 h. La mezcla se concentra a vacío. El residuo se disuelve en THF (2 ml). Se añaden Et₃N (0,05 ml, 0,333 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,133 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con solución acuosa saturada de NH₄Cl (2x50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar la 3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,03 g, 64%) en forma de un polvo. MS: 429 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,65 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H); Cl₅₀ = 48,5 nM.

Ejemplo 69

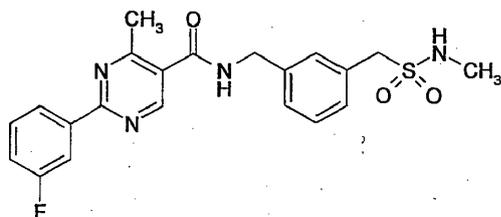
3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 68 (etapa 3) pero sustituyendo el éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por cloruro de isopropanosulfonilo (0,57 mmol) se prepara la 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg) en forma de un sólido. MS: 456 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H).

Ejemplo 70

- 10 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



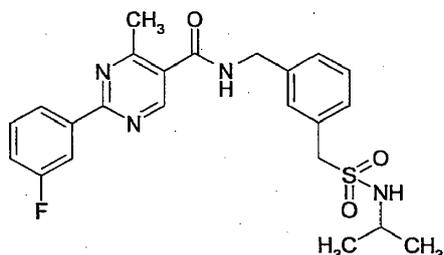
- 15 Etapa 1: Una solución de 3-bromometil-benzonitrilo (2 g, 10,2 mmol) en EtOH (50 ml) se trata con una solución de Na₂SO₃ (1,3 g, 10,3 mmol) en H₂O (50 ml) y se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se suspende en DCM (100 ml) y DMF (1 ml), se enfría a 0°C y se trata con cloruro de oxalilo (8 ml, 43,4 mmol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. La mezcla se diluye con salmuera, se extrae con DCM (2x100 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en THF (25 ml), se añade metilamina (2 M, 12,5 ml, 25 mmol) y la mezcla se agita durante 12 h. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con solución saturada de NH₄Cl (2x100 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar la C-(3-ciano-fenil)-N-metil-metanosulfonamida (1,5 g, 69%) en forma de un polvo. MS: 209 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,60 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 2H).

- 25 Etapa 2: A una solución de C-(3-ciano-fenil)-N-metil-metanosulfonamida (42 mg, 0,2 mmol) en THF (4 ml) se añade una solución de BH₃.THF en THF (1 M, 1 ml). La mezcla se cierra herméticamente y se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante 120 segundos. La mezcla se vierte en HCl 1 M (20 ml), se basicifica con NaOH 3 M a pH ~ 10, se extrae con DCM (2x50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío para dar la C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanosulfonamida, que se usa directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

- 30 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 68 (etapa 3) pero sustituyendo el éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por la C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanosulfonamida (2,3 mmol), se prepara la 3-metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (30 mg) en forma de un sólido. MS: 429 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,58 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

Ejemplo 71

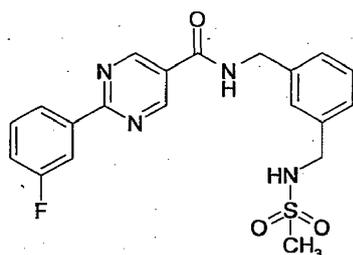
3-(Isopropilsulfamiloil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Etapa 1: Una solución de 3-bromometil-benzonitrilo (2 g, 10,2 mmol) en EtOH (50 ml) se añade una solución de Na_2SO_3 (1,3 g, 10,3 mmol) en H_2O (50 ml) y la mezcla se calienta a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se suspende en DCM (100 ml) y DMF (1 ml), se enfría a 0°C y se trata con cloruro de oxalilo (4,5 ml, 24,4 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluye con salmuera (100 ml), se extrae con DCM (2x100 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en THF (100 ml), y se trata con isopropilamina (3,5 ml, 40,8 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, se diluye con EtOAc (200 ml), se lava con solución acuosa saturada de NH_4Cl (2x100 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar la C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida en forma de un polvo. MS: 237 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,10 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 3,36 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 2H).
- 15 Etapa 2: A una solución de C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida (0,5 g, 2,06 mmol) en THF (10 ml) se añade una solución de BH_3THF en THF (1 M, 10,3 ml). La mezcla se cierra herméticamente y se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante 120 segundos. La mezcla se vierte en HCl 1 M (50 ml), se basicifica con NaOH 3 M a pH ~ 10 , se extrae con DCM, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío para dar la C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida, que se usa directamente en la siguiente etapa sin más purificación.
- 20 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 68 (etapa 3) pero sustituyendo el éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por la C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida (2 mmol), se prepara la 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (160 mg) en forma de un sólido. MS: 457 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,09 (d, $J=6,4$, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,53 (d, $J=5,8$, 2H), 6,99 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,24 (m, 1H); $\text{Cl}_{50} = 34$ nM.
- 25

Ejemplo 72

3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

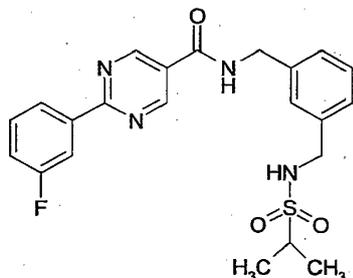


- 30 Etapa 1. A una solución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 2,25 mmol) en THF (25 ml) se añade carbonildiimidazol (0,5 g, 2,7 mmol) y se calienta a 60°C durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico (0,67 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con salmuera (2x50 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar el éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,8 g, 80%) en forma de un sólido. MS: 437 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,35 (s, 9H), 4,13 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 7,27-7,48 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,43 (m, 1H).
- 35
- 40 Etapa 2. Al éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,28 g, 0,64 mmol) a 0°C se añade HCl en dioxano (6,5 ml, 4 N) y la mezcla se agita durante 2,5 h. La mezcla se concentra a vacío. El residuo se disuelve en DCM (3 ml) y se añaden Et_3N (0,21 ml, 0,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,105 ml, 0,13 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con solución acuosa saturada de NH_4Cl (2x50 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se

purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/heptano al 20%-80% para dar la 3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,25 g, 94%) en forma de un polvo. MS: 459 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 3H), 4,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,62 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

5 Ejemplo 73

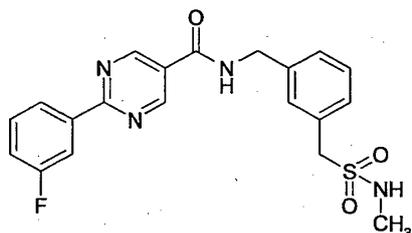
3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 72 (etapa 2) pero sustituyendo el cloruro de metanosulfonilo por cloruro de isopropanosulfonilo (1,3 mmol) se prepara 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (7 mg) en forma de un sólido. MS: 443 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,05 (m, 1H), 4,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,62 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

Ejemplo 74

3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

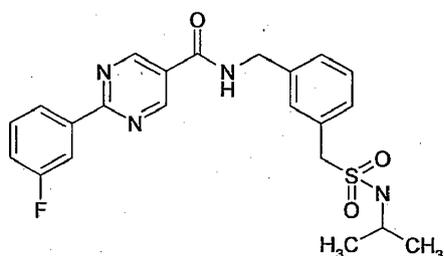


15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 72 (etapa 1) pero sustituyendo el éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanosulfonamida (1,17 mmol) se prepara la 3-metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg) en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,57 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,28-7,67 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,46 (m, 1H).

20

Ejemplo 75

3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

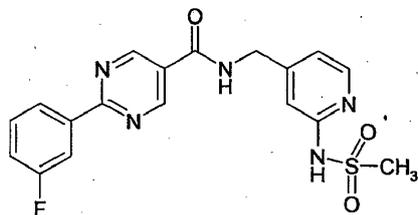


25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 72 (etapa 1) pero sustituyendo el éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por C-(3-aminometilfenil)-N-isopropil-metanosulfonamida (1,45 mmol), se prepara la 3-(isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (140 mg) en forma de un sólido. MS: 443 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,07 (d, J = 6,4, 6H), 3,39 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,9, 2H), 6,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

30

Ejemplo 76

(2-Metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



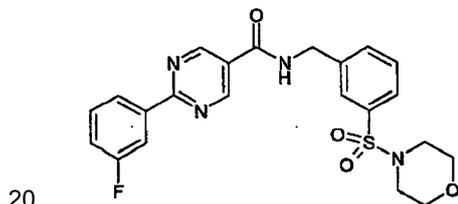
5 Etapa 1: Una solución de 2-amino-isonicotinonitrilo (1 g, 8,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,716 ml, 9,2 mmol) en piridina (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se vierte sobre hielo y se agita durante 20 min. La mezcla se filtra y se lava con agua (100 ml), seguido de éter dietílico (100 ml). El sólido se seca a vacío para proporcionar la *N*-(4-cianopiridin-2-il)-metanosulfonamida (1,1 g, 66%). MS: 198 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,32 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H).

10 Etapa 2: La *N*-(4-ciano-piridin-2-il)-metanosulfonamida (0,15 g, 0,76 mmol) se disuelve en MeOH (4 ml) y HCl concentrado (2 ml) y se trata con Pd/C (10%, 150 mg). La mezcla se agita con atmósfera de H₂ durante 12 h, se filtra y se concentra a vacío para dar la *N*-(4-aminometil-piridin-2-il)-metanosulfonamida (0,15 g, 97%), que se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

15 Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 72 (etapa 1) pero sustituyendo el éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por *N*-(4-aminometil-piridin-2-il)-metanosulfonamida (0,75 mmol) se prepara la (2-metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (320 mg) en forma de un sólido. MS: 402 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,24 (s, 3H), 4,53 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 6,97 (s ancho, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,52 (m, 1H).

Ejemplo 80

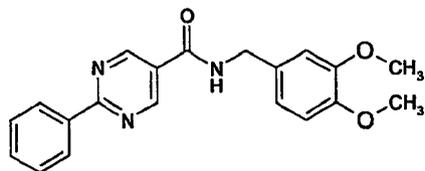
3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo la anilina por 3-(morfolinosulfonil)-bencilamina, se prepara la 3-(morfolino-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 457 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,88-3,10 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 4H), 4,78 (d, 2H), 6,88-7,05 (s ancho, N-H), 7,18-7,35 (m, H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,10-8,35 (q, 4H), 9,21 (s, 2H).

Ejemplo 81

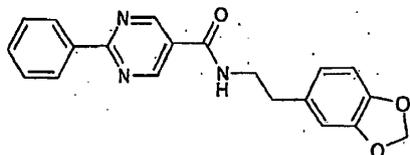
3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



30 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8 pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3,4-dimetoxil-bencilamina (0,3 mmol), se prepara la 3,4-dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 350 (M+H).

Ejemplo 82

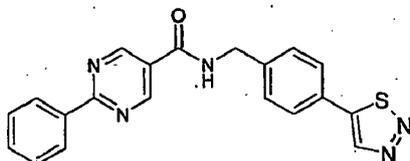
(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8 pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por hidrocloreto de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamina (0,3 mmol), se prepara la (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 348 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,91 (t, 2H), 3,74(m, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,20 (s ancho, N-H), 6,65-6,83 (m, 3H), 7,54 (m, 3H), 8,49 (m, 2H), 9,08 (s, 2H); Cl₅₀ = 2 nM.

Ejemplo 84

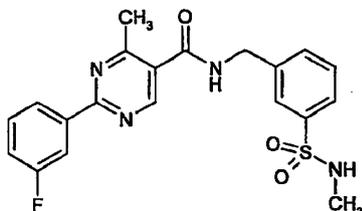
- 10 4-([1,2,3]Tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8 pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-bencilamina (0,3 mmol), se prepara la 4-([1,2,3]tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 374 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,25 (d, 2H), 7,52-7,60 (m, 5H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (m, 2H), 9,31 (s, 2H), 9,46 (s ancho, N-H), 9,59 (s, H); Cl₅₀ = 6,5 nM.

Ejemplo 85

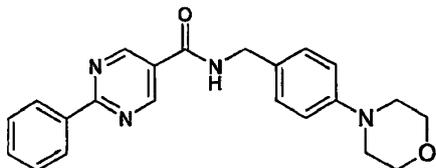
3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5, pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, se prepara la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 3H), 4,72 (d, 2H), 6,70 (s ancho, N-H), 7,15-7,26 (m, H), 7,41-7,65 (m, 3H), 7,77 (d, H), 7,85 (s, N-H), 8,15 (d, H), 8,24 (d, H), 9,76 (s, H). Cl₅₀ = 106 nM.
- 25

Ejemplo 87

4-Morfolin-4-il-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

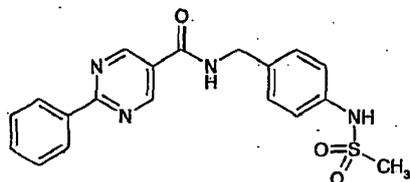


- 30 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8 pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-morfolin-4-il-bencilamina, se prepara la 4-morfolin-4-il-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,18 (t, 4H), 3,88 (t, 4H), 4,62 (d, 2H), 6,48 (s ancho, N-H), 6,92 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,50 (m, 2H), 9,16 (s, 2H); Cl₅₀

= 12 nM.

Ejemplo 91

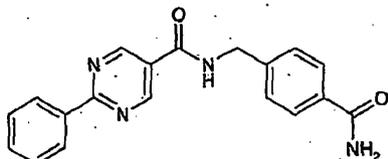
4-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por N-(4-aminometilfenil)-metanosulfonamida, se prepara la 4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,96 (s, 3H), 4,89 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,51-7,63 (m, 3H), 78,43 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 9,36 (s ancho, N-H).

10 Ejemplo 92

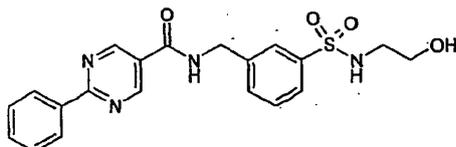
4-Carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por 4-aminometil-benzamida, se prepara la 4-carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 333 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,59 (d, 2H), 7,32 (s, N-H), 7,43 (d, 2H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (s, H), 8,47 (m, 2H), 9,37 (s 2H), 9,43 (t, N-H); Cl₅₀ = 16 nM.

Ejemplo 93

3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

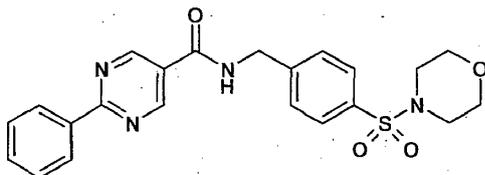


- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 3-aminometil-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida, se prepara la 3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 413 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,96 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,78 (d, 2H), 7,42-7,91 (m, 9H), 8,46 (m, 2H), 9,22 (s, 2H), 9,40 (s ancho, N-H).

- 25

Ejemplo 94

4-(Morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

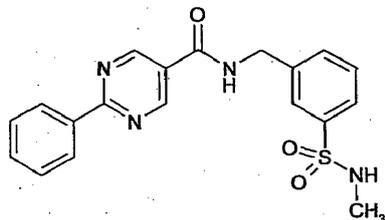


- 30 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,35 mmol), y sustituyendo la anilina por el hidrocloreto de 4-(morfolin-4-sulfonil)-bencilamina, se prepara la 4-(morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 439 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,96 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,73 (s,

2H), 7,53 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,26 (s, 2H).

Ejemplo 95

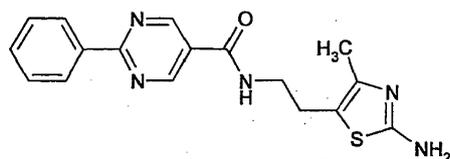
3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, se prepara la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 2,53 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,26 (m, H), 7,46-7,80(m, 7H), 7,87 (s, H), 8,49 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

10 Ejemplo 96

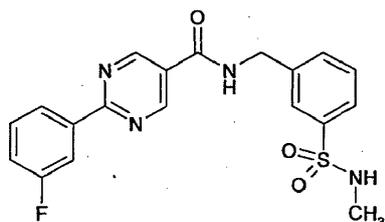
[2-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,12 mmol), y sustituyendo la anilina por hidrobromuro de 5-(2-amino-etil-tiazol-2-il)amina, se prepara la [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 340 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,11 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,61 (q, 2H), 6,70 (s ancho, N-H), 7,40-7,58 (m, 3H), 8,37-8,54 (m, 2H), 9,12 (s, 2H).

Ejemplo 97

3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



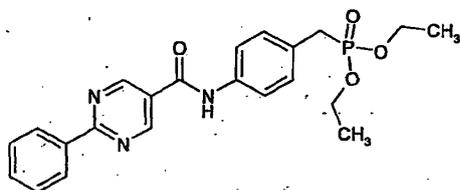
- 20 Etapa 1: Un matraz que contiene DCM (90 ml) y metilamina en agua (40% en peso, 7,5 mmol) se enfría en un baño de agua helada con agitación magnética. Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (5 g, 2,49 mmol) junto con DCM (10 ml) para lavar las paredes del matraz. Después de 30 min, se añade HCl concentrado a 0°C, hasta que la reacción es ácida (pH < 4). Se añade agua (50 ml) y se separa el DCM a vacío. El residuo se filtra para dar la 3-ciano-N-metil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (99%). MS: 195 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,76 (d, 3H), 4,48 (s ancho, N-H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

- 25 Etapa 2: A una disolución 3-ciano-N-metil-bencenosulfonamida (4,88 g, 2,49 mmol) en MeOH (160 ml) se añade HCl en agua concentrado (16 ml) seguido de la adición de paladio sobre carbono (10% en peso, 50% en peso de agua, 1,6 g). Con agitación magnética, la reacción se pone alternativamente a vacío y a 1 atmósfera de hidrógeno (balón) durante 3 ciclos. Después la reacción se deja a 1 atmósfera de hidrógeno con agitación durante 2 días. La reacción se filtra a través de celite, y se añade paladio sobre carbono de nueva aportación (10% en peso, 50% en peso de agua, 1,6 g). La reacción se agita durante 24 h bajo 1 atm de hidrógeno. La reacción se filtra a través de celite y el filtrado se concentra a vacío para proporcionar el hidrocloreto de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, en forma de un sólido (99%). MS: 201 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,12 (d, 2H), 7,23-7,57 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,49 (s ancho, 3H).

Etapa 3: A una mezcla de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (545 mg, 2,5 mmol) y DCM (35 ml) se añade cloruro de oxalilo (635 mg, 5 mmol) seguido de la adición de DMF (20 µl). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade tolueno anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se concentra a vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (30 ml). La solución resultante se añade a una mezcla de hidrócloruro de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida (590 mg, 2,5 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y agua (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se separa aproximadamente el 80% de EtOAc a vacío, y se añade heptano para precipitar el producto. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza dos veces en EtOAc para dar la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (400 mg). Las aguas madre se concentran y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida para dar la 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (130 mg) en forma de un polvo. MS: 401 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,42-750 (m, 2H), 7,57-7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,53 (t, 1H). Cl₅₀ = 9,5 nM.

Ejemplo 98

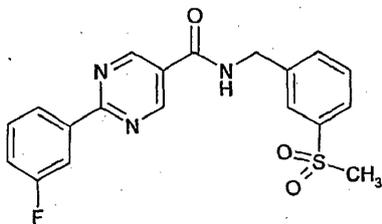
Éster dietílico del ácido 4-[[2-fenil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-bencil)-fosfónico



Seguindo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por éster dietílico del ácido (4-amino-bencil)-fosfónico, se prepara el éster dietílico del ácido (4-[[2-fenil-pirimidina-5-carbonil]-amino]-metil)-bencil)-fosfónico en forma de un sólido. MS: 426 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,13 (t, 3H), 1,32(t, 3H), 3,79 (q, H), 3,99 (q, H), 4,20 (m, 2H), 5,91(q), 4,62 (d, H), 7,27 (d, 3H), 7,48 (s, 3H), 7,67 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,28 (s, H), 9,53 (s, H); Cl₅₀ = 38 nM.

Ejemplo 102

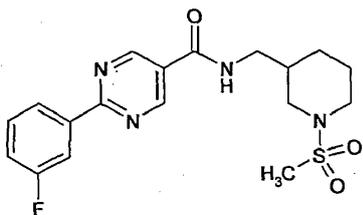
3-(Metanosulfonyl)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Seguindo procedimientos similares a los del ejemplo 5 pero sustituyendo la anilina por 3-metanosulfonyl-bencilamina, se prepara la 3-(metanosulfonyl)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 386 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3,12(s 3H), 4,93 (d, 2H), 7,24-7,37 (m, H), 7,48-7,70 (m, 2H), 7,77 (d, H), 7,88 (d, H), 7,98 (s, H), 8,20 (d, H), 8,34 (d, H), 9,25 (S, 2H).

Ejemplo 103

(1-Metanosulfonyl-piperidin-3-ilmetil)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1: A una solución de carbonato potásico (13,94 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3-aminometil-piperidina-1-carboxílico (4,65 mmol) en acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml) se añade una solución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío para dar el éster terc-butílico del ácido 3-[[2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino]-metil)-

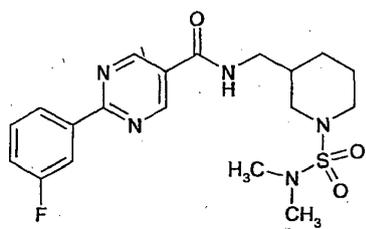
piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido. MS 415 (M + H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 1,55-2,22 (m, 5H), 2,90-4,90 (m, 6H), 7,15-7,25 (m, H), 7,41-7,53 (m, H), 7,56 (s ancho, NH), 8,18 (d, H), 8,29 (d, H), 9,21 (s, 2H).

5 Etapa 2: Se burbujea cloruro de hidrógeno en una solución de éster terc-butílico del ácido 3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil-piperidina-1-carboxílico (3,76 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentra a vacío para dar el hidrocloreto de la (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS 415 (M + H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,22-1,50 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, H), 1,90-2,06 (s ancho, 2H), 2,06-2,17 (s ancho, 6H), 2,73-3,04 (m, 2H), 3,24-3,50 (m, H), 7,24-7,35 (m, H), 7,48-7,60 (m, H), 8,19 (d, H), 8,34 (d, H), 9,23 (s, 2H).

10 Etapa 3: Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,523 mmol) a una solución agitada de hidrocloreto de la (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,523 mmol) y trietilamina (2,62 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h, y después se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua (20 ml). La capa orgánica se separa, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar la (1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 393 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,43-1,95 (m, 4H), 2,10-2,23 (s ancho, H), 3,04-3,50 (m, 5H), 3,60-3,78(m, H), 6,71-6,90 (s ancho, N-H), 7,18-7,23 (m, H), 7,42-7,57 (m, H), 8,18-8,37(q, 2H), 9,20 (s, 2H).

Ejemplo 104

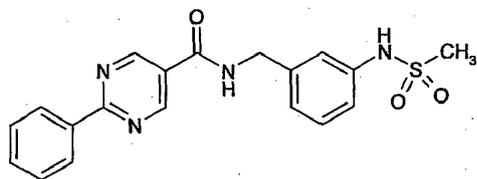
(1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



20 Se añade cloruro de dimetanosulfamoilo (0,632 mmol) a una solución agitada de trihidrocloruro de la (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,632 mmol) y trietilamina (3,16 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 1 h, y después se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DCM (10 ml) y se lava con agua (30 ml). La capa orgánica se separa, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con EtOAc para dar la (1-dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (245 mg) en forma de un sólido. MS: 422 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37-1,69 (m, 2H), 1,74-1,92 (m, 2H), 2,03-2,17 (s ancho, H), 2,81 (s, 6H), 3,09-3,20 (m, H), 3,21-3,50 (m, 4H), 3,60-3,75 (m, H), 6,83-6,98 (s ancho, N-H), 7,16-7,28 (m, H), 7,42-7,55 (m, H), 8,16-8,33 (q, 2H), 9,20 (s, 2H).

30 Ejemplo 105

3-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico

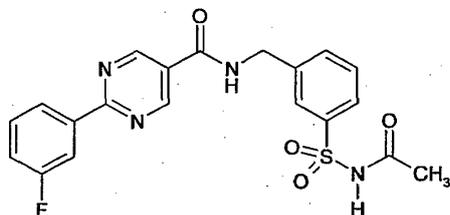


35 Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,553 mmol) a una solución agitada de la 3-amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (ejemplo 115, 0,526 mmol) y trietilamina (1,05 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva con HCl al 5% y se extrae con DCM (20 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-5% para dar la 3-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico (200 mg) en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,76-4,72 (m, 2H), 7,00 (s ancho, N-H), 7,05-7,23 (m, 2H), 7,27-7,60 (m, 5H), 8,40-8,53 (m, 2H), 9,16 (s, 2H).

40

Ejemplo 106

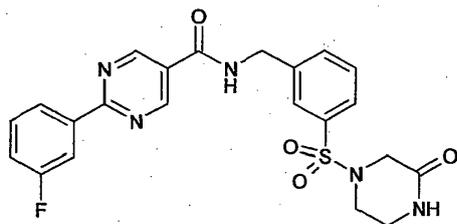
3-Acetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



5 A una solución de carbonato potásico (1,22 mmol) y N-acetil-3-aminometil-bencenosulfonamida (1,22 mmol) en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) se añade una solución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (1,22 mmol) en acetato (10 ml) a 0°C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidifica con HCl al 5% a pH 2-3 y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar la 3-acetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 429 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 3,95-4,00 (d, 3H), 4,85 (s, 3H), 7,22-7,34 (m, H), 7,41-7,62(m, H), 7,66-7,83 (d, 2H), 7,88-7,95 (d, H), 8,04 (s, H), 8,12-8,23(m, H), 8,26-8,37 (d, H), 9,26-9,34 (m, 2H).

Ejemplo 107

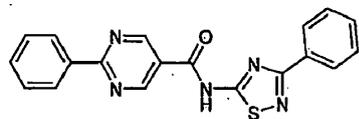
3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 106, pero sustituyendo la N-acetil-3-aminometil-bencenosulfonamida por la 4-(3-aminometil-bencenosulfonil)-piperazin-2-ona, se prepara la 3-(3-oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 470 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,16 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,34-7,47 (m, H), 7,56-7,77 (m, 4H), 7,80 (s, N-H), 8,01-8,18 (m, 2H), 8,28 (d, H), 9,29 (s, 2H), 9,45 (t, N-H).

Ejemplo 110

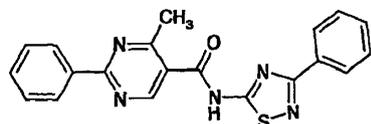
(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



25 A una suspensión del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (400 mg, 2 mmol) en DCM (10 ml), se añade cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,3 mmol) a 0°C seguido de DMF (0,23 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 20 min, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 min adicionales. La mezcla se concentra a vacío. El residuo se disuelve en DCM y se añade 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (248 mg, 1,4 mmol) seguido de NMP (0,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra a vacío. El residuo se tritura en DCM para dar la (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg) en forma de un sólido. MS: 360 (M+H); Cl₅₀ = 30 nM.

Ejemplo 111

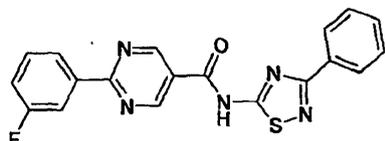
(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 110 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, se prepara la (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico. MS: 374 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,77 (s, 3H), 7,54-7,60 (m, 6H), 8,23 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,22 (s, 1H), 13,88 (s, 1H).

5 Ejemplo 112

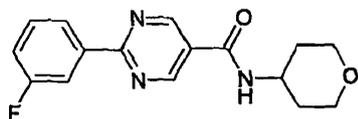
(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 110 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara la (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 378 (M+H).

Ejemplo 113

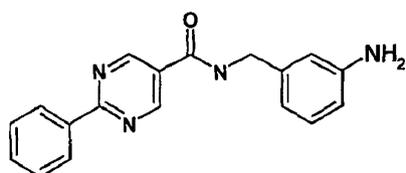
(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 110 pero sustituyendo el ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por el ácido 2-(3-fluoro-fenil) pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina por tetrahidro-piran-4-ilamina, se prepara la (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 302 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 1,60-1,64 (m, 2H), 1,81-1,84 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,38-3,45 (t, 2H), 3,88-3,92 (d, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 7,46 (t, 1H) 7,62 (q, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,27 (s, 2H).

Ejemplo 115

20 3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



25 Siguiendo procedimientos similares a los del ejemplo 8, pero sustituyendo la 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-amino-bencilamina, se prepara la 3-amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 305 (M+H); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 4,52 (s, 2H), 6,60-6,75 (m, 2H), 6,77 (s ancho, N-H), 7,07 (t, H), 7,47-7,59 (m, 3H), 8,44-8,53 (m, 2H), 9,23 (s, 2H).

Siguiendo los procedimientos generales descritos en los ejemplos anteriores, se pueden hacer los siguientes compuestos:

(Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

30 Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,

(5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,

(R)-(1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

[3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

35 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 Éster terc-butílico del ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,
 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Isobutilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y
 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 Protocolos de ensayo in vitro para identificar inhibidores de la PGD2 sintasa hematopoyética
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse con respecto a la actividad inhibidora de enzimas
 contra la PGD2 Sintasa de acuerdo con uno de los siguientes ensayos.
- Ensayo 1: Ensayo de polarización de fluorescencia
 Como se describe en la publicación PCT WO 2004/016223, Ejemplo II.
- Ensayo 2: Método de Inmunoensayo Enzimático (EIA)
- 25 I. Soluciones de Ensayo
- a. Preparación de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)
 Preparar KH_2PO_4 0,1 M a partir KH_2PO_4 1 M (Sigma, N° Cat P-8709)
 Preparar K_2HPO_4 0,1 M a partir de K_2HPO_4 en polvo (Fisher, BP363-500)
 Mezclar K_2HPO_4 0,1 M con KH_2PO_4 0,1 M para ajustar el valor del pH a 7,4.
- 30 b. Preparación de γ -globulina al 0,5%
 Añadir 0,1 g de γ -globulina (Sigma, N° Cat G-5009) a 20 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4),
 preparar partes alícuotas de 1 ml/vial y almacenar a $-80^\circ C$.
- c. Preparación de GSH 100 mM
 Añadir 307 mg de GSH (Sigma, N° Cat G-6529) a 10 ml de tampón K_2HPO_4/ KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4) y
 almacenar a $-80^\circ C$.
- 35 d. Preparación del tampón de reacción:
 198 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)
 GSH 2 mM – preparado a partir de GSH 100 mM

0,4 g de glicerol

2 ml de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,4 g de glicerol y 2 ml de γ -globulina al 0,5% a 198 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4).

5 Añadir 0,4 ml de GSH 100 mM a 19,6 ml de tampón de reacción antes del ensayo (suficiente para dos placas de 96 pocillos).

e. Preparación de solución de parada de $FeCl_2$ /ácido cítrico: ($FeCl_2$ 8 mg/ml, ácido cítrico 0,1 M). Añadir 40 mg de $FeCl_2$ de nueva aportación (IGN, N° Cat. 158046) a 5 ml de ácido cítrico 0,1 M (Sigma, N° Cat. C0759).

10 f. Preparación de reactivo MOX:

EtOH al 10% - Añadir 1 ml de EtOH a 9 ml de H_2O ultrapura

Disolver 0,1 g de metoxilamina, (Cayman, N° Cat 400036/) en EtOH al 10% (10 ml).

Añadir 0,82 g de acetato sódico (Cayman, N° Cat 400037) a la solución MOX y disolver.

II. Materiales y Método

15 Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; N° Cat D2650)

Kit EIA de expresión de prostaglandina D2-MOX (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151)

Antes del ensayo, enfriar 10 ml de acetona en tubos de polipropileno y placas de 96 pocillos vacías en hielo. Todos los procedimientos excepto la dilución del compuesto se realizan en hielo.

III. Dilución del compuesto

20 1. Diluir el compuesto en DMSO

Vol de solución madre en DMSO (μ l)	DMSO (μ l)	Concentración de compuesto (mM)
4 μ l de 10 mM	6 μ l	4
3 μ l de 4 mM	6 μ l	1,3333
3 μ l de 1,33 mM	6 μ l	0,4444
3 μ l de 0,44 mM	6 μ l	0,1481
3 μ l de 0,148 mM	6 μ l	0,0494
3 μ l de 0,049 mM	6 μ l	0,0165
3 μ l de 0,016 mM	6 μ l	0,0055

2. Diluir 2 μ l de cada una de las concentraciones anteriores de compuesto hasta 38 μ l de tampón de reacción en placas de 96 pocillos y mezclar.

IV. Preparación de solución de enzima y sustrato

25 1. Preparación de solución enzimática 0,39 ng/ μ l (0,35 ng/ μ l al final después de la adición del compuesto). Mezclar 4 μ l de h-PGDS humana 4 mg/ml con 396 μ l de tampón de reacción (para dar una concentración de enzima de 40 μ g/ml). Añadir 46,8 μ l de h-PGDS 40 μ g/ml a 4,753 ml de tampón de reacción para dar un volumen total de 4,8 ml

30 2. Preparación de solución de sustrato (PGH2): Añadir 0,375 ml de PGH2 a una concentración de 0,1 mg/ml a 1,625 ml de acetona.

V. Reacción enzimática:

1. Añadir 60 μ l de solución enzimática al pocillo de compuesto y al control positivo (sin compuesto) en una placa de polipropileno de fondo en U en hielo.

35 2. Añadir 60 μ l de tampón de reacción y 6,6 μ l de DMSO al 5% en tampón de reacción en los pocillos de control negativo de la placa.

3. Añadir 6,6 μ l de compuesto diluido en tampón de reacción a los pocillos de compuesto y mezclar.

4. Añadir 6,6 μ l de DMSO al 5% en tampón de reacción al pocillo de control positivo.

5. Incubar la placa en hielo durante al menos 30 min.
6. Añadir 20 µl de solución de sustrato (PGH2) a los pocillos de compuesto, control negativo y control positivo en la placa de 96 pocillos de fondo en U en hielo.
7. Secar la placa en una sala fría durante aproximadamente 25-28 minutos
- 5 8. Introducir con una pipeta 45 µl de solución enzimática (anterior) en una placa de 96 pocillos con PGH2 secada y mezclar 3 veces. Incubar en el hielo durante 1 minuto.
9. Añadir 45 µl de solución de FeCl₂ a cada pocillo y mezclar.
10. Añadir 90 µl de solución de MOX y mezclar.
11. incubar durante 30 min a 60 °C
- 10 12. Diluir las muestras 2500X con tampón de EIA.

VI. Ensayo EIA

Realizar el ensayo de acuerdo con el procedimiento del kit EIA proporcionado por Cayman. Los niveles totales de PGD2 (pg/ml) se determinaron en las muestras por kits EIA (Cayman Chemical, N° de Catálogo 500151)

Calcular la cantidad de PGD2 como se indica a continuación

- 15 Calcular el % de Control positivo de acuerdo con la siguiente ecuación;

$$\% \text{ Control positivo} = (\text{valor de compuesto} - \text{control negativo}) / (\text{valor positivo} - \text{valor control negativo}) \times 100$$

$$\% \text{ Control positivo} = \frac{(\text{valor de compuesto} - \text{control negativo})}{(\text{valor positivo} - \text{valor de control negativo})} \times 100$$

Valor de compuesto = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con compuesto

- 20 Valor control negativo = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras sin enzima

Valor control positivo = niveles de PGD2 (pg/ml) obtenidos a partir de la curva patrón en el ensayo EIA para las muestras con enzima pero sin compuesto

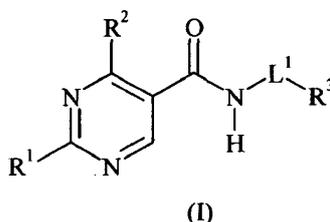
- 25 Los valores de CI₅₀ se determinan por ajuste excel para conseguir el valor de x cuando y=1/2Y_{máx} usando un modelo logístico de 4 parámetros para las curvas de CI₅₀.

Resultados

- 30 Los compuestos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de polarización de fluorescencia o el ensayo de EIA en concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 30 micromolar. Las CI₅₀ para los ejemplos 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 y 114 obtenidas por el ensayo de polarización de fluorescencia, y las CI₅₀ para los ejemplos 1, 30, 38, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 y 118 obtenidas por el ensayo de EIA se describen en la sección de "Ejemplo" de la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde:

5 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_4) o halogenoalcoxi (C_1-C_4);

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

10 R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropirano, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

acilo, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilen-(C_1-C_4)- SO_2 -alquilen-(C_1-C_4)-, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcocarbonilo, alquilo, alquilsulfino o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

15 halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcocarbonilo, o

20 heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y

25 cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropirano, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo;

L^1 es un enlace, o alquilen-(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^4 , R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo,

R^7 es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi, o

30 arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el arilo, heteroarilo o el resto arilo o heteroarilo del arilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halógeno, alcoxi o halogenoalcoxi; y

cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente:

hidrógeno,

35 alquilo opcionalmente sustituido con:

hidroxilo, carboxi, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno o halogenoalquilo, o

40 cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxi, o

Y^1 e Y^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde

el heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;

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

5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halógeno, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_4) o halogenoalcoxi (C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 es 2-fluorofenilo o 3-fluorofenilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^2 es metilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde L^1 es un enlace, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. El compuesto según la reivindicación 1, en donde L^1 es alquileo (C_1-C_3), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde L^1 es $-CH_2-$, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

25 R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, furaniilo, benzo[1,3]dioxolilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

nitro, halógeno, hidroxilo, carboxilo, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

30 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcoxi, alcocarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o

alquilo opcionalmente sustituido con:

halógeno, carboxilo, alcocarbonilo, arilo o heteroarilo, $-P(=O)(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo, o

heterociclilo opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- , y

35 cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo; y

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo,

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

40 12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

acilo, ciano, nitro, halógeno, hidroxilo, carboxilo, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquileo- (C_1-C_4) - SO_2 -alquileo- (C_1-C_4) -, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcocarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, o

45 alquilsulfonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con:

halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

5 arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halógeno, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcocarbonilo, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con alquilo, halogenoalquilo, halógeno, alcoxi, halogenoalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcocarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , o $Y^1Y^2N-SO_2-$,

10 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

nitro, halógeno, hidroxilo, carboxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

15 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcoxi, alcocarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o

alquilo opcionalmente sustituido con:

halógeno, carboxi, alcocarbonilo, arilo o heteroarilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con oxo, o

20 heterociclilo opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- , y

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo,

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

14. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

25 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonilo, o

alquilo sustituido con $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

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

15. El compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

30 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonilo, o

alquilo sustituido con $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; y

Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con alquilo,

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

35 16. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

Bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

Fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

40 [1-(1H-imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (R)-[4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (3-Carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Hidroxil-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
- 10 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 4-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 Piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 Pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico
 3-Etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 3-(3-Hidroxil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-(3-Metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(4-Metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 5 3-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 10 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 4-([1,2,3]Tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Morfolin-4-ilbencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-(Morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster dietílico del ácido 4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- 5 3-(Metanosulfonyl)-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metanosulfonyl-piperidin-3-ilmetil)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico
 (1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metanosulfonylamino-bencilamida del ácido 2-((fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Acetylsulfamoil-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonyl)-bencilamida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il-acético,
 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 (R)-(1-Fenil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
- 25 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(Pirrolidina-1-sulfonyl)-etil]-amida del ácido 2-((3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster terc-butílico del ácido [3-((2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil)-amino)-metil]-bencil]-carbámico,
 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahidropiran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 3-[(Tetrahidrofuran-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Isobutilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, o

- 5 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 16, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 18. Uso del compuesto según la reivindicación 1 o 16, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno alérgico o inflamatorio.

19. Uso según la reivindicación 18, en donde el trastorno alérgico o inflamatorio es rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- 15 20. Compuesto según la reivindicación 1 o 16, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno alérgico o inflamatorio.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en donde el trastorno alérgico o inflamatorio es rinitis alérgica, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.