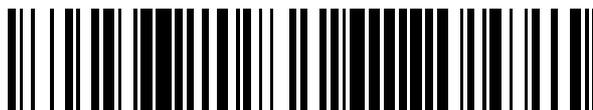


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 327**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/30</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/47</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/48</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/08</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 13185144 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2679586**

54 Título: **Derivados de anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno y productos farmacéuticos que contienen los mismos**

30 Prioridad:

**27.04.2007 JP 2007118768**

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

**12.04.2016**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**TAKEMOTO, NAOHIRO;  
MURATA, KENJI;  
MURAYAMA, NORIHITO y  
YAMADA, CHIKAOMI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 566 327 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

Derivados de anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno y productos farmacéuticos que contienen los mismos

### Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto nuevo y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la capacidad de estimular el sobrecrecimiento axonal en combinación con la capacidad de estimular la angiogénesis y, por tanto, son eficaces en la reducción o tratamiento de lesiones del sistema nervioso central, tales como lesión cerebral y lesión de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades cardíacas isquémicas, tales como infarto de miocardio y angina orgánica, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, tales como isquemia crítica de extremidades o efectos secundarios de estas enfermedades u otras enfermedades contra las que los compuestos de la presente invención se consideran eficaces.

### Técnica anterior

La solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2005 – 239711 (Documento patente 1) indica lo siguiente:

- 15 *“El progreso en el estudio de los factores reguladores de la angiogénesis ha conducido a aplicaciones terapéuticas de estos factores. Entre los factores que se sabe que estimulan la angiogénesis están el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Estos factores de crecimiento y sus genes se están usando ahora para tratar enfermedades que requieren mejora en la circulación sanguínea (tal como la arteriosclerosis obliterante y enfermedades cardíacas isquémicas).*
- 20 *No obstante, estos factores de crecimiento son proteínas y, por tanto, son difíciles de administrar por vía oral. También suponen otros problemas sobre las respuestas anafilácticas causadas por la administración repetida, la seguridad de los vectores virales usados en terapias génicas y efectos secundarios tales como edema. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos.”*

- 25 Se sabe que determinadas enfermedades se deben a un trastorno orgánico asociado con la retracción neurítica y la pérdida de sinapsis, aunque su etiología puede variar de una enfermedad a otra. Dichas enfermedades incluyen enfermedad de Alzheimer, demencia multiinfarto, demencia cerebrovascular, demencia senil, enfermedad por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

- 30 Las lesiones del sistema nervioso central, como la hemorragia cerebral, el infarto cerebral, el tumor cerebral, la lesión cerebral y la lesión de la médula espinal, también pueden estar causadas por un trastorno orgánico asociado con la retracción de neuritas y la pérdida de sinapsis.

Se han desarrollado diferentes medicamentos para estas enfermedades que actúan para proteger las neuronas mediante diferentes mecanismos.

- 35 Ninguno de estos medicamentos proporciona un tratamiento fundamental para estas enfermedades y son menos que satisfactorios a pesar de que pueden retrasar el progreso de la enfermedad hasta cierto punto. En particular, no existe un tratamiento eficaz para el infarto cerebral que se use actualmente en todo el mundo aparte del activador del plasminógeno tisular (tPA).

- 40 Aunque en la actualidad se están desarrollando varios medicamentos diseñados para proteger a las neuronas, ninguno de ellos está dirigido a la estimulación activa de la recuperación de la función nerviosa después de un infarto cerebral.

- 45 La regeneración de las células madre neurales ha atraído mucha atención y se están realizando muchos estudios en un esfuerzo por implantar las células. No obstante, en lo que se refiere al tratamiento del infarto cerebral, las células madre neurales implantadas no sirven como neuronas para formar redes neuronales, ya que las células madre neurales tienen una pequeña probabilidad de supervivencia después de la implantación o pueden no diferenciarse en neuronas.

- 50 Estudios recientes sugieren que la remodelación vascular, tal como la angiogénesis, es esencial para la generación y regeneración, así como para la posterior diferenciación y maduración de las células madre neurales y otras células tras un infarto cerebral (documento no patente 1: J. Clin. Invest.,: 114, 2004). Por lo tanto, se requiere un tratamiento eficaz para el infarto cerebral, no sólo para proporcionar una protección directa de las neuronas para prevenir el progreso del daño neuronal, sino también para estimular el sobrecrecimiento axonal requerido para la regeneración / remodelación de las redes vasculares y la reconstrucción de nuevas redes neuronales en la penumbra isquémica dañada (Documento no de patente 2: Science, 3:272 (5262), p664-666 (1996)).

En estas circunstancias, un compuesto de peso molecular bajo que puede actuar estimulando el sobrecrecimiento axonal y estimulando la angiogénesis y que se puede administrar por vía oral se considera un potencial fármaco

eficaz en la reducción o tratamiento de lesiones del sistema nervioso central tales como lesión cerebral y lesión de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades cardíacas isquémicas tales como infarto de miocardio y angina orgánica, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, tales como isquemia crítica de extremidades o efectos secundarios de estas enfermedades u otras enfermedades, así como otras enfermedades contra las que los compuestos de la presente invención se consideran eficaces. Dicho compuesto también se considera un potencial fármaco eficaz en la reducción o el tratamiento de síntomas que resultan de un trastorno funcional u orgánico del cerebro, incluyendo las lesiones isquémicas cerebrales, tales como secuelas de infarto cerebral, hemorragia cerebral y arteriosclerosis cerebral, así como enfermedades asociadas con un trastorno orgánico resultante de demencia senil, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y secuelas de lesiones cerebrales, lesiones de la médula espinal y cirugía cerebral.

Se cree que el compuesto descrito anteriormente que puede estimular la angiogénesis actuaría con eficacia en las lesiones ocluidas halladas en enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, tales como arteriosclerosis obliterante, enfermedad de Buerger y enfermedad de Raynaud. Se considera que el compuesto es particularmente eficaz contra la isquemia crítica de las extremidades y otros síntomas graves contra los que los medicamentos convencionales no tienen ningún efecto.

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público N° 2005-239711

Documento no patente 1: A. Taguchi, et al., J. Clin. Invest., 114:3, p330-338 (2004)

Documento no patente 2: M. Barinaga, Science, 3:272 (5262), p664-666 (1996)

### Divulgación de la invención

#### Problemas que ha de resolver la invención

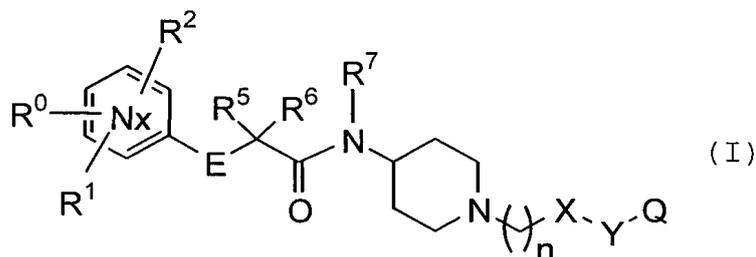
En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar un agente terapéutico para el tratamiento o la reducción de enfermedades, incluyendo lesiones nerviosas centrales tales como lesión cerebral y lesión de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades isquémicas del corazón, tales como infarto de miocardio y angina de pecho orgánica, enfermedades oclusivas de las arterias periféricas tales como la isquemia crítica de las extremidades, y secuelas de estas enfermedades, siendo el agente terapéutico altamente seguro que tiene la capacidad para estimular el sobrecrecimiento axonal en combinación con la capacidad para estimular la angiogénesis siendo adecuado para que forme una preparación oral, tales como comprimidos y polvos, una preparación parenteral tal como inyecciones, y una preparación externa tales como ungüentos y cataplasmas.

#### Medios para resolver los problemas

Para lograr el objeto descrito con anterioridad, la presente invención proporciona los compuestos representados por la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 1.

Los compuestos de la presente invención son un subgrupo de los compuestos de la fórmula (I) siguiente, no reivindicada (a menos que esté dentro del alcance de la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 1), pero que se describen en el presente documento más adelante para referencia:

(Fórmula química 1)



(en la que  
 un grupo Nx es un anillo aromático de 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno;  
 R<sup>0</sup>, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo aceto, un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo éster de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, una grupo alquilo cadena lineal, ramificada o cíclica no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono);

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

R<sup>7</sup> es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

E es un átomo de oxígeno o un-NR<sup>8</sup> grupo (en el que R<sup>8</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono);

n es un número entero de 0 a 5;

X e Y son cada uno independientemente un enlace conector; un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo o alcoxi; un grupo cicloalquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, átomos de oxígeno o grupos alquilo; un grupo heterocicloalquileo, no sustituido o sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, átomos de oxígeno o grupos alquilo; un grupo alquilenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con de 1 a 4 grupos alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono; -NHCO-; -CONH-; -CO-; o -SO<sub>2</sub>-; y

Q es un átomo de hidrógeno; un grupo fenilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con halógeno, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo fenilo; un grupo tiofenilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de

cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un

grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo fenilo; un grupo benzoilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo,

un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo fenilo; un grupo piridilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo o un grupo fenilo; un grupo quinolilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno,

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo, o un grupo fenilo; un grupo isoquinolilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de

cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo, o un grupo fenilo; un grupo bencimidazolilo, no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo nitrilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilo, un grupo metilsulfonilo, o un grupo fenilo, con la

condición de que cuando R<sup>7</sup> es un grupo ciclopropilo y E es un átomo de oxígeno, el grupo Nx no es un grupo 3-piridinilo);

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### **Efectos de la invención**

Los compuestos proporcionados por la presente invención que es un derivado de anillo aromático de 6 miembros que contiene nitrógeno representado por la fórmula (I-a) como se define en la reivindicación 1 son nuevos compuestos que tienen la capacidad para estimular el sobrecrecimiento axonal en combinación con la capacidad para estimular la angiogénesis. Los compuestos han demostrado ser muy eficaces y seguros en varias pruebas farmacológicas y, por lo tanto, se pueden utilizar como un producto farmacéutico. También son adecuados para incorporación en preparaciones farmacéuticas.

### **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La presente invención se describirá con mayor detalle a continuación.

En los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-a), el anillo aromático nitrogenado de 6 miembros contiene dos átomos de nitrógeno y es un grupo pirimidinilo.

Con respecto a la definición de los sustituyentes R<sup>0</sup> a R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> anteriores, el "átomo de halógeno" incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo. El "grupo alcoxi" incluye un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi y un grupo etoxi. El "grupo alquilo" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo trifluorometilo, que puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

El "grupo éster" incluye un grupo éster de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como

un éster metilo, un éster etilo y un éster isopropilo.

El "grupo alquilocarbonilo" incluye un grupo alquilocarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como un grupo metiloxycarbonilo, un grupo etiloxycarbonilo, un grupo *terc*-butiloxycarbonilo y un grupo benciloxycarbonilo.

- 5 Con respecto a la definición de los sustituyentes, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> anteriores, el "grupo alquilo" incluye un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo ciclopropilo y un grupo trifluorometilo, que puede estar no sustituido o sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

- 10 Con respecto a la definición del sustituyente R<sup>7</sup> anterior, el "grupo alquilo" incluye un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo ciclopropilo.

Con respecto a la definición de X e Y anteriores, el grupo alquileo incluye un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como un grupo metileno, un grupo metilmetileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno y un grupo tetrametileno.

- 15 El grupo cicloalquileo incluye un grupo cicloalquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como un grupo 1,1-ciclopropileno, un grupo 1,2-ciclopropileno, un grupo 1,1-ciclobutileno, un grupo 1,2-ciclobutileno, un grupo 1,1-ciclopentileno, un grupo 1,2-ciclopentileno, un grupo 1,1-ciclohexileno, un grupo 1,2-ciclohexileno, un grupo 2-hidroxi-1,1-ciclopentileno y un grupo 3-hidroxi-1,2-ciclopentileno.

- 20 El grupo heterocicloalquileo incluye un grupo heterocicloalquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y puede contener uno o más átomos de oxígeno o nitrógeno, tal como un grupo tetrahidro-2H-piraniilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo 2-oxopirrolidinilo y un grupo azetidiniilo.

- 25 El grupo alquileo incluye un grupo alquileo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo vinileno y un grupo butadieno. El grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono para servir como sustituyente del grupo alquileo incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

El "enlace conector" como se usa en el presente documento significa un enlace directo. Específicamente, dado que "X" y "Y" son cada uno un enlace conector, los dos sustituyentes adyacentes de "X" y "Y" están unidos directamente entre sí. Ni "X" ni "Y" existen como grupo.

- 30 El átomo de halógeno en el grupo alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido con halógeno que tiene 1 a 5 átomos de carbono incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

- 35 Aunque los compuestos de la presente invención son nuevos compuestos, se describen compuestos que tienen un esqueleto parcialmente similares, por ejemplo, en la traducción japonesa publicada de la solicitud internacional de PCT N° 2003-507456, los documentos WO 01/79170 y WO 00/23076. A diferencia de los compuestos descritos en la traducción japonesa publicada de la solicitud internacional de PCT N° 2003-507456, que actúan como modulador de la actividad del receptor de quimiocinas, los compuestos descritos en los Ejemplos 65, 85, 91, 102, 109, 130 y 135 muestran una afinidad a los receptores de quimiocinas CCR3 de 0,0, 2,4, 18, 0,0, 16, 3,5 y 22 % a una concentración de 10 µM, respectivamente, que no muestran afinidad por los receptores de quimiocinas CCR3. Esto sugiere que los compuestos de la presente invención no causan posibles efectos secundarios que pueden estar asociados con los receptores de quimiocinas.

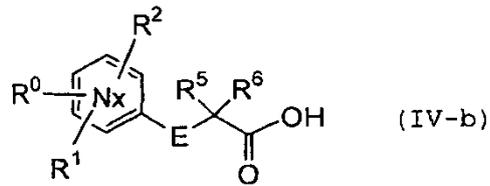
- 40 Los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros (tales como tautómeros, enantiómeros, isómeros geométricos o diastereómeros). Por consiguiente, la presente invención abarca cualquiera de estos isómeros y mezclas que contengan estos isómeros en cualquier proporción.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) se pueden obtener mediante el uso de un procedimiento conocido o cualquier combinación adecuada de procedimientos conocidos.

- 45 Específicamente, los compuestos pueden obtenerse por los siguientes procesos de reacción (a), (b), (c) o (d).

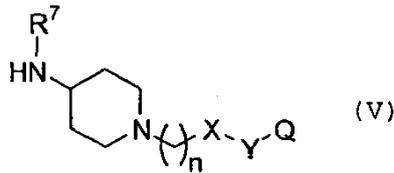
(a) Los compuestos se pueden producir haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (IV-b):

(Fórmula química 3)



con un compuesto de la siguiente fórmula general (V)

(Fórmula química 4)

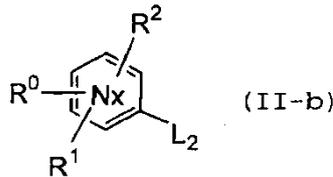


5

o una sal del mismo.

(b) O los compuestos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (II-b):

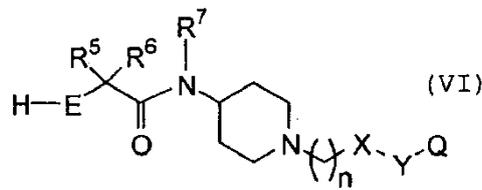
(Fórmula química 5)



10

con un compuesto de la siguiente fórmula general (VI)

(Fórmula química 6)

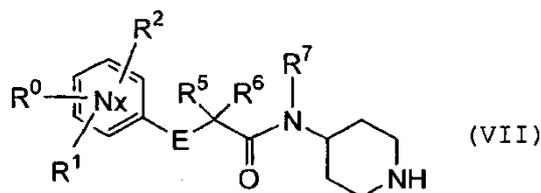


15

o una sal del mismo.

(c) O los compuestos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (VII):

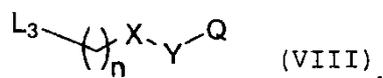
(Fórmula química 7)



20

con un compuesto de la siguiente fórmula general (VIII)

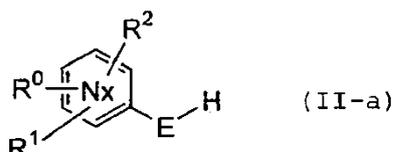
(Fórmula química 8)



o una sal del mismo.

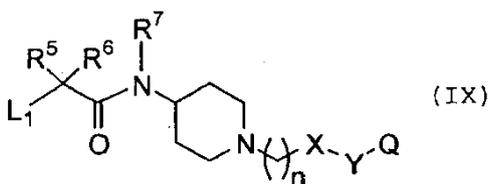
5 (d) O los compuestos se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de la siguiente fórmula general (II-a):

(Fórmula química 9)



con un compuesto de la siguiente fórmula general (IX)

10 (Fórmula química 10)



Cada uno de los compuestos de las fórmulas (II-a) a (IX) mostrados anteriormente está disponible comercialmente o se pueden obtener fácilmente mediante un procedimiento conocido.

15 Los expertos en la técnica deben apreciar que los grupos funcionales tales como grupos hidroxilo y grupos amino de los reactivos de partida o compuestos intermedios del procedimiento de la presente invención pueden estar protegidos por un grupo protector y la producción de los compuestos implica la adición de uno o más de tales grupos protectores en un punto adecuado y la eliminación del grupo protector en un punto adecuado de cualquier procedimiento posterior.

20 Se describen métodos para la protección y desprotección de grupos funcionales, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Chemistry*, J. W. F. McOmie ed., Plenum Press (1973), *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991), y *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4ª Edición; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (2006).

25 El grupo protector para un grupo hidroxilo funcional puede ser cualquier grupo protector habitualmente utilizado para proteger un grupo hidroxilo. Ejemplos de los grupos protectores incluyen un grupo alcóxicarbonilo, tal como benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil) etoxycarbonilo, viniloxycarbonilo y aliloxycarbonilo; un grupo acilo, tal como acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo y benzoilo; un grupo alquilo inferior, tales como metilo, *tert*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo y 2-trimetilsililetilo; un grupo alquilo inferior arilo, tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo y tritilo, un grupo alqueno inferior, tal como alilo, un grupo alquino inferior, tal como propargilo; un grupo de anillo heterocíclico que contiene nitrógeno o azufre, tales como tetrahidrofurilo, tetrahidropirano y tetratiopirano; un grupo alcoxi inferior o alquiltioalquilo, tal como metoximetilo, metiltioacetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 1-etoxietilo y 1-metil-metoxietilo, un grupo alquilo o arilsulfonilo inferior, tal como metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo, y un grupo sililo sustituido, tal como trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililo y *tert*-butildifenilsililo.

35 El grupo protector para un grupo amino puede ser cualquier grupo protector habitualmente utilizado para proteger un grupo amino. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo alcóxicarbonilo, tal como benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil) etoxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, viniloxycarbonilo y aliloxycarbonilo; un grupo acilo, tal como acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo,

40

fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo y benzoilo; un grupo alquilo arilo inferior, tal como bencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo y tritilo; un grupo arilitio, tales como 2-nitrofenilitio y 2,4-dinitrofenilitio; un grupo alquilo inferior o arilsulfonilo, tales como metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; un grupo alquilideno dialquilamino inferior, tal como N, N-dimetilaminometileno; un grupo arilalquilideno inferior, tales como bencilideno, 2-hidroxibencilideno y 2-hidroxi-5-clorobencilideno, un grupo alquilideno heterocíclico que contiene nitrógeno, tales como 3-hidroxi-4-piridilmetileno; un grupo cicloalquilideno, tales como ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno y 2-etoxicarbonilciclopentilideno; un grupo fosforilo, tales como difenilfosforilo y un grupo sililo sustituido, tal como trimetilsililo.

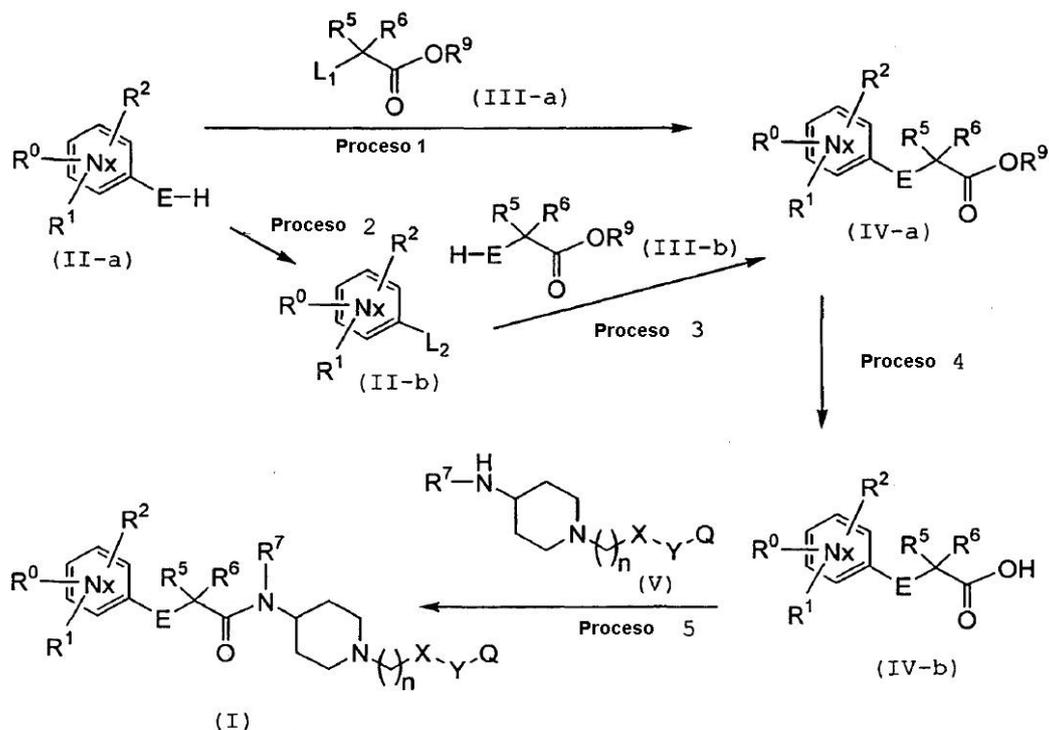
Los compuestos e intermedios se pueden aislar de la mezcla de reacción usando procedimientos estándar y, si es necesario, se pueden purificar después.

Cada uno de los procesos de la reacción se describirá con mayor detalle a continuación.

Proceso de reacción (a)

Este proceso de reacción se muestra específicamente por el siguiente esquema de reacción:

(Fórmula química 11)



En el esquema de reacción anterior, R<sup>0</sup> a R<sup>7</sup>, E, Nx, n, X, Y y Q son como se ha descrito anteriormente.

El sustituyente R<sup>9</sup> es un grupo alquilo, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *tert*-butoxi y un grupo bencilo. El sustituyentes L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> son cada uno un grupo saliente que se puede reemplazar fácilmente con un grupo amino o un grupo hidroxilo. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo, y un grupo arilsulfonilo, tal como un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo 3-nitrobenzenosulfonilo.

El presente procedimiento implica esencialmente la reacción de un compuesto (II-a) con un derivado de éster (III-a) para dar un compuesto (IV-a), que a su vez se hidroliza para producir un compuesto carboxílico (IV-b). Posteriormente, el compuesto resultante (IV-b) se somete a una reacción de condensación con un derivado de amina (V) para dar un compuesto deseado (I).

Como alternativamente, el compuesto (IV-a) se puede obtener convirtiendo el compuesto (II-a) en el compuesto (II-b) seguido por reacción del mismo con un derivado de éster (III-b).

Cuando es necesario proteger los grupos funcionales, tales como un grupo hidroxilo y un grupo amino, en este proceso de reacción, el proceso puede incluir un proceso para la adición de uno o más de tales grupos protectores en una etapa adecuada y un proceso de eliminación del grupo protector en una etapa posterior.

Por ejemplo, cuando  $R^0$  en el compuesto (I) es un  $-NR^3R^4$ , siendo  $R^3$  o  $R^4$  un grupo metiloxycarbonilo, un grupo etiloxycarbonilo, un grupo *terc*-butiloxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo bencilo o cada uno un átomo de oxígeno para servir como un grupo protector sobre el átomo de nitrógeno, el grupo protector se puede eliminar o convertir en otros grupos funcionales para dar el compuesto deseado (I) que tiene  $R^3$  y / o  $R^4$  convertido en un átomo de hidrógeno. Este proceso de reacción puede estar implicado en los presentes procesos de reacción.

Los procesos respectivos se describen con más detalle en lo siguiente.

Proceso 1:

Los compuestos de la fórmula (II-a) y los derivados de éster de la fórmula (III-a) para servir como material de partida del presente proceso son los comercialmente disponibles o se pueden obtener mediante el uso de procedimientos conocidos.

El compuesto (II-a) se puede obtener de acuerdo con un procedimiento o una combinación adecuada de procedimientos o mediante la aplicación de los procedimientos descritos, por ejemplo, en Heterocyclic Compound New Edition, Introduction, Yamanaka Hiroshi, Sakamoto Norio et al., Kodansha Scientific (2004), and Heterocyclic Compound New Edition, Application, Yamanaka Hiroshi, Sakamoto Norio et al., Kodansha Scientific (2004).

Ejemplos del derivado de éster (III-a) incluyen bromoacetato de etilo, 2-bromopropionato de etilo y 2-bromo-2-metilpropionato de etilo.

En el presente proceso, como una primera etapa del mismo el compuesto (II-a) se hace reaccionar con el derivado de éster (III-a) para dar el compuesto (IV-a).

La reacción se puede llevar a cabo mezclando el compuesto (II-a) con de 1,0 a 1,5 equivalentes del derivado de éster (III-a) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferiblemente de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformaldehído, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, éter dietílico, etilenglicol, cloruro de metileno o cloroformo, y si es necesario, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, o una base inorgánica, tal como sodio, hidruro sódico, potasio, hidruro potásico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico.

Si es necesario, la reacción puede utilizar una combinación de bases orgánicas y bases inorgánicas. Como alternativa, pueden añadirse yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrabutilamonio o éter corona.

Procesos 2 y 3

Estos procesos se utilizan como un proceso alternativo para sintetizar el compuesto (IV-a). Específicamente, el compuesto (II-b) se convierte primero a partir del compuesto (II-a), y el producto resultante se hace reaccionar con el derivado de éster (III-b) para dar el compuesto (IV-a).

La conversión del compuesto (II-a) (Proceso 2) puede llevarse a cabo por diversos procedimientos dependiendo del tipo del sustituyente  $L_2$  del compuesto (II-b). Por ejemplo, cuando  $L_2$  es un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro y un átomo de bromo, el compuesto (II-a) se hace reaccionar en la presencia tanto de oxiclورو de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) y pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) o en presencia de uno de oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxibromuro de fósforo ( $\text{POBr}_3$ ), pentabromuro de fósforo ( $\text{PBr}_5$ ) y similares. Si es necesario, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, acetato de etilo, dioxano, cloroformo o cloruro de metileno.

Cuando el grupo saliente  $L_2$  es un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo, o un grupo arilsulfonilo, tal como un grupo *p*-toluenosulfonilo o un grupo 3-nitrobencenosulfonilo, la reacción se lleva a cabo mezclando el compuesto (II-a) con de 1,0 a 1,5 equivalentes de cloruro de metanosulfonilo ( $\text{MsCl}$ ), cloruro de *p*-toluenosulfonilo ( $\text{TsCl}$ ) o anhídrido trifluorometanosulfónico ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferiblemente de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , en un disolvente inerte, tal como tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o acetonitrilo, y si es necesario, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, o una base inorgánica, tal como sodio, hidruro sódico, potasio, hidruro potásico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico.

Mientras que el compuesto resultante se puede usar directamente en el proceso posterior, se puede purificar como se desee por un procedimiento de purificación conocido, tal como cromatografía en columna y recristalización, antes del proceso posterior.

El compuesto (II-b) producido como se ha descrito anteriormente y después se hace reaccionar con el derivado de éster (III-b) para producir el compuesto (IV-a) (Proceso 3).

La reacción se puede llevar a cabo mezclando el compuesto (II-b) con de 1,0 a 1,5 equivalentes del derivado de

éster (III-b) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y preferiblemente de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformaldehído, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol *terc*-butílico, éter dietílico, etilenglicol, cloruro de metileno o cloroformo, y si es necesario, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, o una base inorgánica, tal como sodio, hidruro sódico, potasio, hidruro potásico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico.

En caso necesario, pueden añadirse a la reacción yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrabutilamonio o éter corona.

El compuesto (III-b) para uso en la reacción puede ser un producto comercial o un compuesto conocido, o, como alternativa, se puede sintetizar fácilmente mediante procedimientos conocidos.

Ejemplos específicos de tales compuestos (III-b) incluyen ácido glicólico, glicolato de metilo, glicolato de etilo, glicolato de *terc*-butilo, glicolato de bencilo, ácido láctico, lactato de metilo, lactato de etilo, *terc*-lactato de butilo, lactato de bencilo, ácido 2-hidroxiisobutírico, 2-hidroxiisobutirato de metilo, acetato de 2-hidroxiisobutirato, 2-hidroxiisobutirato de *terc*-butilo, glicina, éster metílico de glicina, éster etílico de glicina, éster *terc*-butílico de glicina, éster bencilico de glicina, sarcosina, éster de sarcosina de metilo, éster etílico de sarcosina, éster metílico de sarcosina, alanina, éster metílico de alanina, éster etílico de alanina, éster *terc*-butílico de alanina, éster bencilico de alanina, N-metilalanina, ácido 2-aminoisobutírico, 2-aminoisobutirato de metilo, 2-aminoisobutirato de etilo, 2-aminoisobutirato de *terc*-butilo, 2-aminoisobutirato de bencilo y ácido 2-(metilamino)isobutírico.

Procesos 4 y 5:

El compuesto (IV-A) producido como se ha descrito anteriormente se hidrolizó mediante un procedimiento conocido (Proceso 4) para convertirlo en el ácido carboxílico (IV-b), que a su vez se somete a condensación de amida con el derivado de amina (V), para dar la amida (I).

El compuesto (V) que se puede utilizar en la reacción de condensación con el compuesto (IV-b) puede ser un compuesto conocido, o, como alternativa, se puede ser sintetizar fácilmente mediante procedimientos conocidos.

Las condiciones para la reacción de amidación pueden basarse en los procedimientos descritos en Compendium for Organic Synthesis (Wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons).

Por ejemplo, el derivado de ácido carboxílico (IV-b) se trata con fosforocianidato de dietilo (DEPC), fosforazidato de difenilo (DPPA), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 2-yodo-1-metil-piridinio, anhídrido de ácido propanofosfónico, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio, hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolínio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfonio (reactivo BOP). Cuando sea necesario, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. El derivado de amina (V) se añade después o antes de la reacción para dar la amida (I). Como alternativa, el derivado de ácido carboxílico (IV-b) se puede convertir en un compuesto de éster activo, tal como un haluro de ácido, un anhídrido ácido simétrico o un anhídrido ácido mixto, que a su vez se hace reaccionar con el derivado de amina (V) para dar el derivado de amida (I).

Por ejemplo, cuando  $R^0$  en el derivado de amida resultante (I) es un  $-NR^3R^4$ , y  $R^3$  o  $R^4$  es un grupo metiloxycarbonilo, un grupo etiloxycarbonilo, un grupo *terc*-butiloxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo bencilo o cada uno un átomo de oxígeno para servir como un grupo protector sobre el átomo de nitrógeno, el grupo protector se puede eliminar o convertir en otros grupos funcionales para obtener el compuesto deseado (I) que tiene  $R^3$  y / o  $R^4$  convertido en un átomo de hidrógeno. Este puede ser un proceso de reacción alternativo.

La reacción se puede llevar a cabo por diferentes procedimientos dependiendo del tipo de grupos protectores en el átomo de nitrógeno del compuesto (I). Por ejemplo, un compuesto (I) en el que  $R^0$  es un grupo  $NR^3R^4$ , siendo  $R^3$  o  $R^4$  un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo benciloxycarbonilo o siendo cada  $R^3$  y  $R^4$  un átomo de oxígeno, formando juntos un grupo nitro, se pueden hidrogenar en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino u óxido de platino, en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o ácido acético. Como alternativa, el compuesto (I) puede reducirse en condiciones ácidas usando cloruro de zinc o de estaño.

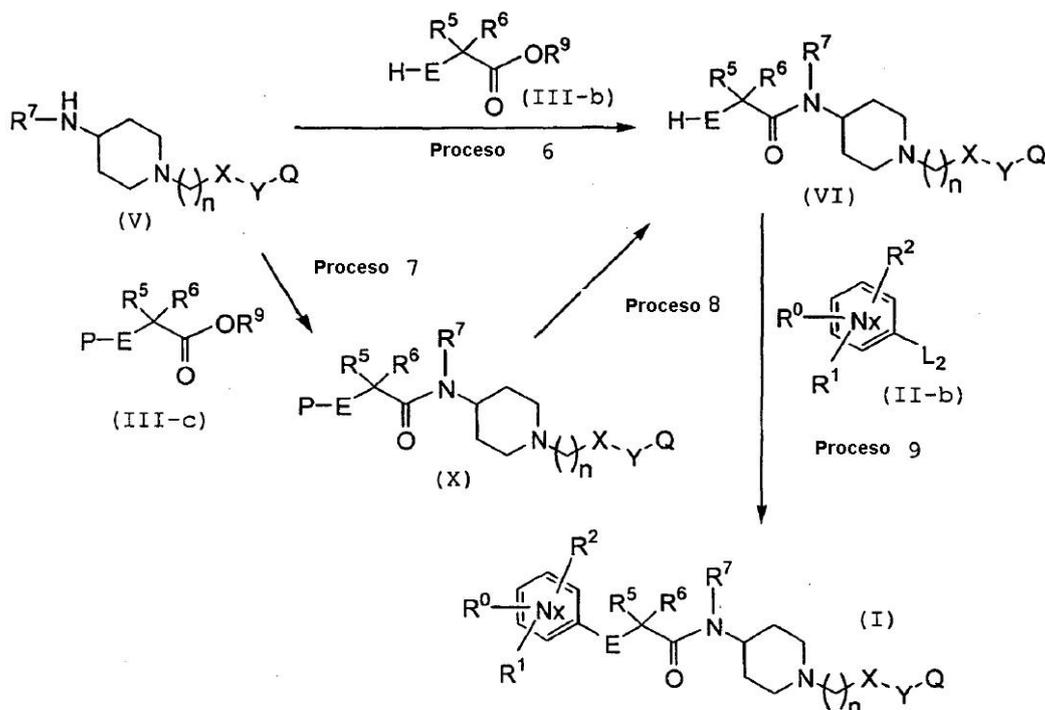
Un compuesto (I) en el que el grupo protector  $R^3$  o  $R^4$  es un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 3,4-dimetoxibencilo, un grupo acetilo o un grupo formilo puede someterse a desprotección mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o acetonitrilo.

Cuando sea necesario, el compuesto (I) resultante puede purificarse mediante un procedimiento de purificación conocido, tal como recristalización o cromatografía en columna.

Proceso de reacción (b)

El presente proceso se muestra específicamente mediante el siguiente esquema de reacción química:

(Fórmula química 12)



5 En el esquema de reacción anterior,  $R^0$  a  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^7$ ,  $E$ ,  $Nx$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $L_2$  y  $Q$  son como se ha descrito anteriormente. El sustituyente  $R^9$  es un átomo de hidrógeno y  $P$  es un grupo protector.

Ejemplos del grupo protector incluyen un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo.

10 Específicamente, un compuesto (V) se hace reaccionar con un derivado de éster (III-b) para producir un compuesto (VI).

En un proceso alternativo para sintetizar el compuesto (VI), el compuesto (V) se hace reaccionar con un derivado de éster (III-c) para dar un compuesto (X), que a su vez se convierte en el compuesto (VI).

Posteriormente, el compuesto resultante (VI) se hace reaccionar con un compuesto (II-b) para dar un compuesto deseado (I).

15 Cuando  $R^0$  en el derivado de amida resultante (I) es un  $-NR^3R^4$ , siendo  $R^3$  o  $R^4$  un grupo metiloxicarbonilo, un grupo etiloxicarbonilo, un grupo *tert*-butiloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo o un grupo bencilo o cada uno un átomo de oxígeno para servir como un grupo protector sobre el átomo de nitrógeno, el grupo protector se puede eliminar o convertir en otros grupos funcionales para dar el compuesto deseado (I) que tiene  $R^3$  y / o  $R^4$  convertido en un átomo de hidrógeno. Este puede ser un proceso de reacción alternativo.

20 Estos procesos respectivos se describen con más detalle en lo siguiente.

Procesos 6 y 7:

Los compuestos (III-b) o (III-c) para servir como material de partida del presente proceso son los comercialmente disponibles o se pueden obtener mediante el uso de procedimientos conocidos.

25 En el presente proceso, como una primera etapa del mismo, el ácido carboxílico (III-b) o (III-c) se somete a condensación de amida con el derivado de amina (V) para dar la amida (VI) o (X), respectivamente.

Las condiciones para la reacción de amidación pueden basarse en los procedimientos descritos en Compendium for Organic Synthesis (Wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons).

5 Por ejemplo, el derivado de ácido carboxílico (III-b) o (III-c) se trata con fosforocianidato de dietilo (DEPC), fosforazidato de difenilo (DPPA), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 2-yodo1-metil-piridinio, anhídrido de ácido propanofosfónico, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio, hexafluorofosfato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfonio (reactivo BOP). Cuando sea necesario, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica. El derivado de amina (III) se añade después o antes de la reacción para obtener la amida (VI) o (X).

10 Como alternativa, el derivado de ácido carboxílico (III-b) o (III-c) se puede convertir en un compuesto de éster activo, tal como un haluro de ácido, un anhídrido ácido simétrico o un anhídrido ácido mixto, que a su vez se hace reaccionar con el derivado de amina (V) para dar el derivado de amida (VI) o (X), respectivamente.

Proceso 8:

Cuando el producto resultante es el compuesto (X), se somete a la desprotección y se convierte en el compuesto (VI).

15 La desprotección se puede llevar a cabo por diferentes procedimientos dependiendo del tipo del grupo protector P del compuesto (X). Por ejemplo, cuando P es un grupo bencilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo benciloxicarbonilo, el compuesto (X) se hidrogena en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, platino u óxido de platino, en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o ácido acético. Cuando el grupo protector P es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo 4-metoxibencilo o un grupo 3,4-dimetoxibencilo, el compuesto (X) se desprotege mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido sulfúrico, en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, cloroformo o acetonitrilo.

25 Mientras que el compuesto resultante se puede usar directamente en el proceso posterior, se puede purificar como se desee por un procedimiento de purificación conocido, tal como cromatografía en columna y recristalización, antes del proceso posterior.

Proceso 9:

El compuesto (VI) producido como se ha descrito anteriormente se hace reaccionar con el compuesto (II-b) para dar el compuesto representado por la fórmula (I).

30 El compuesto (II-b) utilizado en el presente proceso es como se describe en el proceso 2. En esta reacción, el compuesto (I) se puede sintetizar de la misma manera que en el proceso 3.

Cuando sea necesario, el grupo protector en el átomo de nitrógeno del derivado de amida resultante (I) puede eliminarse o convertirse en otros grupos funcionales de manera que el derivado de amida (I) se puede convertir en el compuesto representado por la fórmula (I).

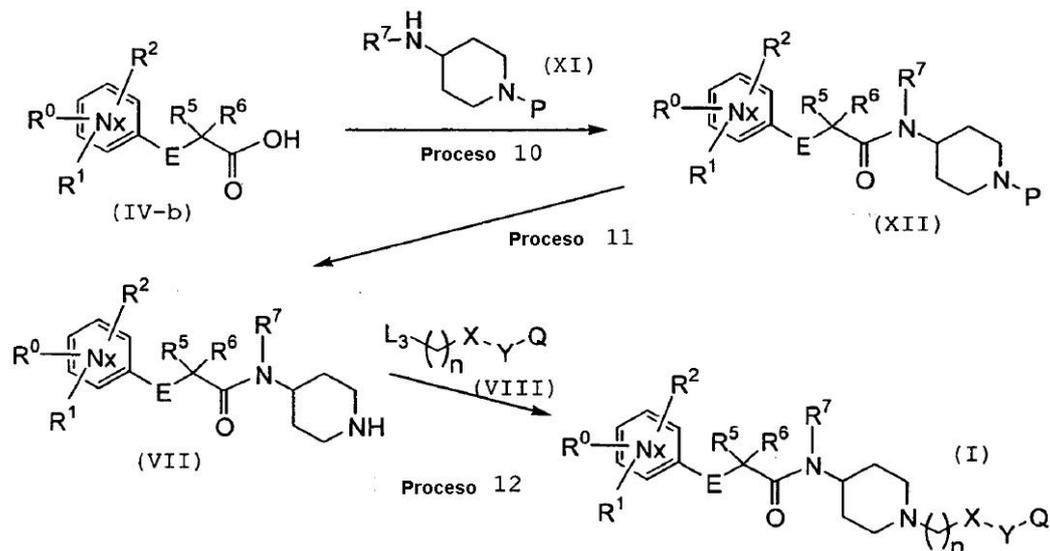
En esta reacción, el compuesto (I) puede sintetizarse de la misma manera que en el proceso de reacción (a).

35 Cuando sea necesario, los compuestos obtenidos en las reacciones descritas anteriormente se pueden purificar mediante un procedimiento de purificación conocido, tal como recristalización y cromatografía en columna.

Proceso de reacción (c)

El presente proceso se muestra específicamente mediante el siguiente esquema de reacción química:

(Fórmula química 13)



- 5 En el esquema de reacción anterior,  $R^0$  a  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^7$ , E, Nx, n, X, Y,  $L_2$  y Q son como se ha descrito anteriormente y P es un grupo protector.

Ejemplos del grupo protector incluyen un grupo bencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo *tert*-butoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y un grupo p-metoxibenciloxicarbonilo.

- 10 El sustituyente  $L_3$  es un grupo saliente que puede reemplazarse fácilmente por un grupo amino. Ejemplos específicos de los mismos incluyen un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo y un grupo trifluorometanosulfonilo, y un grupo arilsulfonilo, tal como un grupo p-toluenosulfonilo y un grupo 3-nitrobenzenosulfonilo.

- 15 El presente proceso implica específicamente la condensación del derivado de ácido carboxílico (IV-b) descrito en el proceso anterior 4 con un compuesto (XI) para dar un compuesto de amida (XII). El compuesto de amida (XII) se desprotege después, para producir un compuesto (VII). El compuesto resultante (VII) se hace reaccionar posteriormente con un compuesto (VIII) para dar el compuesto deseado (I).

Estos procesos se describen con más detalle a continuación.

Proceso 10:

- 20 El compuesto (XI) para servir como material de partida del presente procedimiento puede ser un producto comercial, puede conocerse en la literatura (J. Med. Chem., 36: 3707(1993) [R. H. Mach et al.], EP 0184257-A1 [R. A. Stokbroekx et al.]), o puede producirse mediante un procedimiento conocido.

La amidación para dar el compuesto (XII) puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que en el proceso 5.

Proceso 11:

El compuesto (XII) producido anteriormente se somete a una reacción de desprotección para dar el compuesto (VII).

- 25 Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el proceso 8 para sintetizar el compuesto (VII).

Proceso 12:

El compuesto (VII) producido en el proceso 11 anterior se hace reaccionar con el compuesto (VIII) para dar el compuesto representado por la fórmula (I).

- 30 Específicamente, en el presente procedimiento, el compuesto (VII) se hace reaccionar con 1,0 a 1,5 equivalentes del compuesto (VIII) a aproximadamente  $-50$  °C a aproximadamente  $120$  °C, y preferentemente a aproximadamente  $-20$  °C a aproximadamente  $80$  °C, en un disolvente inerte, tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano,

dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, acetona, éter, cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o piridina, o una base inorgánica, tal como sodio, hidruro sódico, potasio, hidruro potásico, etóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, bicarbonato sódico o bicarbonato potásico.

- 5 En caso necesario, pueden añadirse a la reacción yoduro sódico, yoduro potásico, yoduro de tetrabutilamonio o éter corona.

Cuando sea necesario, el grupo protector en el átomo de nitrógeno del derivado de amida resultante (I) puede eliminarse o convertirse en otros grupos funcionales de manera que el derivado de amida (I) puede dar el compuesto representado por la fórmula (I).

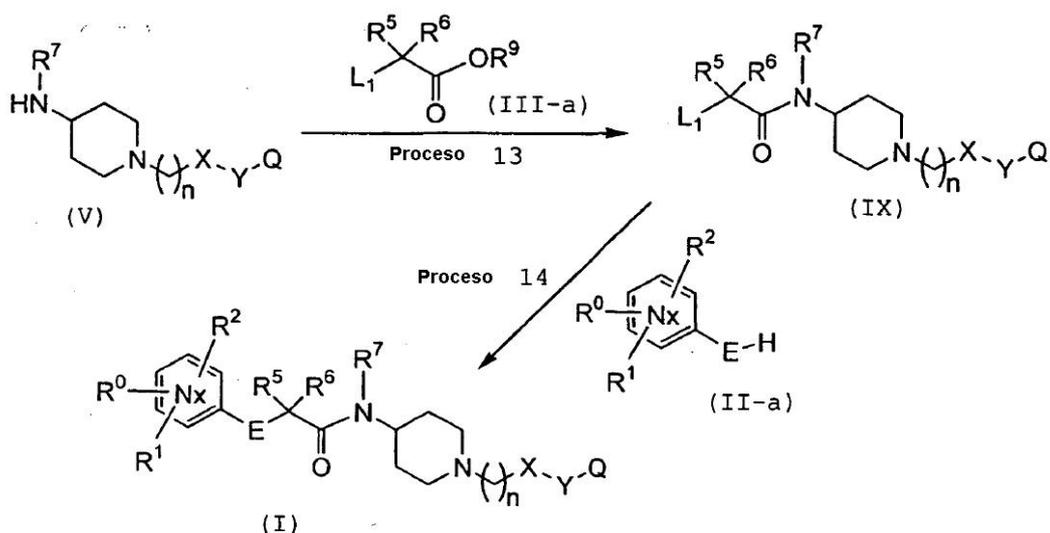
- 10 La reacción puede llevarse a cabo de la misma manera como se describe en el proceso de reacción (a) para sintetizar el compuesto (I).

Cuando sea necesario, los compuestos obtenidos en las reacciones descritas anteriormente se pueden purificar mediante un procedimiento de purificación conocido, tal como recristalización y cromatografía en columna.

Proceso de reacción (d)

- 15 El presente proceso se muestra específicamente mediante el siguiente esquema de reacción química:

(Fórmula química 14)



En el esquema de reacción anterior,  $R^0$  a  $R^2$ ,  $R^5$  a  $R^7$ , E, Nx, n, X, Y,  $L_3$  y Q son como se ha descrito anteriormente y el sustituyente  $R^9$  es un átomo de hidrógeno.

- 20 El presente proceso implica específicamente la condensación de un compuesto (V) con un compuesto (III-a) para dar un compuesto de amida (IX). El compuesto obtenido (IX) se hace reaccionar después con un compuesto (II-a) para dar el compuesto deseado (I).

Estos procesos se describen con más detalle a continuación.

Proceso 13:

- 25 En el presente proceso, como una primera etapa, el ácido carboxílico (III-c) se somete a condensación de amida con el derivado de amina (V) para dar la amida (IX).

Esta reacción de amidación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el proceso 5 para sintetizar el compuesto (IX).

Proceso 14:

- 30 En el presente proceso 14, el compuesto (IX) producido en el proceso anterior 13 se hace reaccionar con el compuesto (II-a) para dar el compuesto representado por la fórmula (I).

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el proceso 1 para sintetizar el compuesto (I).

Cuando sea necesario, el grupo protector en el átomo de nitrógeno del derivado de amida resultante (I) puede eliminarse o convertirse en otros grupos funcionales de manera que el derivado de amida (I) puede dar el compuesto representado por la fórmula (I).

- 5 La reacción puede llevarse a cabo de la misma manera como se describe en el proceso de reacción (a) para sintetizar el compuesto (I).

Cuando sea necesario, los compuestos obtenidos en las reacciones descritas anteriormente se pueden purificar mediante un procedimiento de purificación conocido, tal como recristalización y cromatografía en columna.

- 10 Los isómeros presentes en el compuesto de la presente invención se pueden separar mediante el uso de un procedimiento conocido, tal como recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina y cromatografía de líquidos de alto rendimiento, o un procedimiento similar, usando reactivos ópticamente activos.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden formarse en las correspondientes sales mediante su disolución en un disolvente orgánico adecuado, tal como agua, metanol, etanol, isopropanol, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo, benceno o tolueno, y el tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico.

- 20 Los ácidos inorgánicos utilizados para este propósito incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y ácido peryódico. Los ácidos orgánicos incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido butírico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido propiónico, ácido valérico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido p - toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido etanosulfónico.

Los compuestos de la presente invención y sales de los mismos muestran una menor toxicidad. En un experimento en el que un compuesto del Ejemplo 65 se administró por vía oral repetidamente a ratas una vez al día durante una semana, el compuesto no mostró toxicidad a una dosis de 150 mg / kg / día.

- 25 Aunque los compuestos de la presente invención y sales de los mismos se pueden usar por sí mismos, se pueden formular como se desee con otros vehículos farmacéuticamente aceptables, usados habitualmente en una preparación farmacéutica destinada a reducir o tratar enfermedades, incluidas lesiones nerviosas centrales, tales como lesiones cerebrales y lesiones de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades isquémicas cardiacas, como infarto de miocardio y angina orgánica, enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, como isquemia crítica de las extremidades, y las secuelas de estas enfermedades, estimulando el sobrecrecimiento axonal y estimulando la angiogénesis. La preparación se puede preparar mediante el uso de un material de carga, un expansor, un aglutinante, un humectante, un agente disgregante, un tensioactivo, un lubricante y otros diluyentes y excipientes de uso habitual. La preparación farmacéutica se puede proporcionar en diferentes formas dependiendo de la finalidad del tratamiento, incluyendo comprimidos, píldoras, polvos, líquidos, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (tales como líquidos y suspensiones), ungüentos, cataplasmas, inhaladores y otras formas adecuadas.
- 30
- 35

- 40 Los comprimidos se pueden formar mediante el uso de un excipiente, tal como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; un aglutinante, tal como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico y polivinil pirrolidona; un agente disgregante, tal como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminaria, bicarbonato sódico, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; un agente antidisgregación, tal como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; un agente estimulador de la absorción, tal como una base de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; un humectante, tal como glicerol y almidón; un hidratante, tal como glicerina y almidón; un adsorbente, tal como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; un lubricante, tal como talco purificado, un estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol, y otros vehículos.
- 45

Cuando sea necesario, los comprimidos pueden formarse aplicando un recubrimiento conocido, tal como un recubrimiento de azúcar, recubrimiento de gelatina, recubrimiento entérico, recubrimiento de película, o, como alternativa, los comprimidos se pueden formar en píldoras de dos capas o en píldoras de múltiples capas.

- 50 Las píldoras se pueden formar mediante el uso de un excipiente, tal como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; un aglutinante, tal como goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina y etanol; un agente disgregante, tales como laminaria y agar, y otros vehículos.

Los supositorios se pueden formar mediante el uso de polietilenglicol, manteca de cacao, un alcohol superior, un éster de alcohol superior, gelatina, glicérido semisintetizado, y otros vehículos.

55

Las cápsulas se pueden preparar típicamente mezclando el compuesto de la presente invención con los diversos vehículos descritos anteriormente, y encapsulando la mezcla en una cápsula de gelatina dura, una cápsula de gelatina blanda o cápsulas de otros utilizando técnicas conocidas.

- 5 Cuando el compuesto de la presente invención se prepara en forma de inyección, tal como una solución, una emulsión o una suspensión, la inyección se esteriliza preferentemente y es isotónica con la sangre. Las inyecciones se pueden formar mediante el uso de un diluyente, tal como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol polioxiisoesteárico y un éster de ácido graso de polioxiethylensorbitán.

La inyección puede contener sal, glucosa o glicerol en cantidades suficientes para formar soluciones isotónicas, así como un agente solubilizante, un tampón o un agente calmante conocido.

- 10 Cuando sea necesario, la preparación farmacéutica puede contener un agente colorante, un conservante, un material de fragancia, un sabor, un edulcorante, u otros productos farmacéuticos adecuados.

Se pueden formar pastas, cremas y geles mediante el uso de un diluyente, tal como vaselina blanca, parafina, glicerol, un derivado de celulosa, polietilenglicol, silicona y bentonita.

- 15 La preparación farmacéutica descrita anteriormente se puede administrar a través de cualquier vía determinada por la forma de preparación, la edad, el sexo y otros estados de los pacientes, así como la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Las inyecciones se administran por vía intravenosa solas o como una mezcla con reposición de un fluido conocido, tal como glucosa y aminoácidos. Cuando sea necesario, las inyecciones se administran solas o por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal. Los supositorios se administran por vía rectal. Los ungüentos y cataplasmas se administran por vía transdérmica. Los inhaladores se administran por vía transmucosa a través de la cavidad nasal o por los pulmones.
- 20

- Al tener la capacidad de estimular el crecimiento axonal y estimular la angiogénesis y estar destinados a reducir o tratar enfermedades, incluyendo lesiones nerviosas centrales, tales como lesiones cerebrales y lesiones de la médula espinal, infarto cerebral, infarto cerebral, las enfermedades isquémicas cardíacas, como el infarto de miocardio y la angina orgánica, enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, tales como isquemia crítica de las extremidades, y las secuelas de estas enfermedades, los compuestos de la presente invención se administran a una dosis que varía según los síntomas, la gravedad de la enfermedad o la edad de los pacientes que se van a tratar y si el paciente tiene complicaciones o no. La dosis también puede variar dependiendo de la vía de administración, forma de dosificación y la frecuencia de la dosis. Para la administración oral, la dosis es típicamente de 0,1 a 1000 mg / día / paciente, y preferentemente de 1 a 500 mg / día / paciente como se mide en la cantidad del ingrediente activo. Para la administración parenteral, la dosis puede ser de una centésima a la mitad de la dosis para la administración oral. Sin embargo, la dosis preferida puede ser variada como se desee, dependiendo de la edad, los síntomas y otros estados de los pacientes.
- 25
- 30

### Ejemplos

- 35 La presente invención se describirá a continuación con referencia a los Ejemplos, que no están destinados a limitar el alcance de la invención.

Los números asignados a los compuestos en los siguientes Ejemplos corresponden a los números de los compuestos indicados en las tablas se describen más adelante.

- 40 Los ejemplos 1 a 30, 33, 35, 36, 39, 42, 43, 45, 46, 48, 50 a 53, 55, 56, 59 a 65, 69, 72, 74, 75, 78, 81, 82, 84, 85, 87 a 91, 93, 95 a 97, 99, 100, 102 a 104 y 106 a 141 se describen únicamente por referencia o comparación (es decir, los compuestos de estos ejemplos no están dentro del alcance de la fórmula (I-a) de la reivindicación 1).

### Ejemplo 1: Producción de 4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-ol (Compuesto 1)

- A ácido sulfúrico concentrado (94,2 g) se añadió clorhidrato de 4,6-dimetilpirimidin-2-ol (20,0 g) mientras se enfriaba con hielo. A esta mezcla se añadió ácido nítrico fumante (15,7 g; d = 1,52) en agitación y enfriamiento con hielo a 5 °C o una temperatura inferior. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) y después de mantuvo agitando a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo (340 g) y se neutralizó con una solución de hidróxido sódico acuoso 10N a un pH de aproximadamente 2,5 (a una temperatura de 20 °C o inferior). Después, la mezcla se extrajo dos veces con isopropanol (225 ml) y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 33,1 g de un residuo. Al residuo resultante, se añadieron 660 ml de cloroformo y 66 ml de metanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, seguido de agitación a 50 °C durante 30 minutos. Posteriormente, el material insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida hasta 210 g, seguido de la adición de 100 ml de cloroformo y la concentración hasta 133 g. El residuo resultante se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 30 min y posteriormente se enfrió con hielo durante 2 horas. Los cristales separados se recogieron mediante filtración, se lavaron con cloroformo frío y se secaron para dar 13,1 g del producto deseado.
- 45
- 50
- 55

Cuando sea necesario, parte del producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50:1) y se recristalizó en cloruro de metileno para dar un producto purificado.

#### **Ejemplo 2: Producción de 2-cloro-4,6-dimetil-5-nitro-pirimidina (Compuesto 2)**

5 Una mezcla de Compuesto 1 (500 mg) y oxiclورو de fósforo (3,89 g) se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron cloroformo y agua, y la mezcla se enfrió y se neutralizó con una solución de hidróxido sódico acuoso 2 N a un pH de 5 a 7. Después, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 411 mg del producto deseado. Cuando sea necesario, parte del producto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:1) para dar un producto purificado.

#### **10 Ejemplo 3: Producción de 5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-ol (Compuesto 3)**

El compuesto 1 (1,0 g), 5 % de Pd-C (131 mg) se suspendieron en metanol (60 ml). La evacuación y la sustitución con hidrógeno se repitieron tres veces. Posteriormente, la suspensión se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 8 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Después de completada la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se lavó con metanol. . El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 853 mg de un producto deseado en bruto del Compuesto 3 como un sólido amarillo.

#### **Ejemplo 4: Producción de 4,6-diisopropilpirimidin-2-ol (Compuesto 4)**

20 El carbonato de 4,6-diisopropilpirimidin-2-ilo de *terc*-butilo (42 mg) se disolvió en cloruro de metileno (4 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a la solución. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10:1) para dar 8,5 mg (rendimiento del 30 %) del producto deseado en forma de un material amorfo marrón.

#### **Ejemplo 5: Producción de 4,6-diisopropil-5-nitro-pirimidin-2-ol (Compuesto 5)**

25 El compuesto 4 (20 mg) se suspendió en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y cloroformo (1 ml). A la mezcla resultante se añadió ácido nítrico fumante (166 µl: d = 1,50) en agitación y enfriamiento con hielo a 5 °C o una temperatura inferior. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) y después de mantuvo agitando a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se neutralizó con una solución de hidróxido sódico acuoso 10N a un pH de aproximadamente 5 (a una temperatura de 20 °C o inferior). La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10:1 a 10:1) para dar 17,8 mg (rendimiento del 49 %) del producto deseado en forma de un material amorfo marrón.

#### **Ejemplo 6: Producción de 2-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-iloxi)acetato de etilo (Compuesto 6)**

35 El compuesto 1 (111,86 g) y carbonato potásico (274,21 g: 3 eq.) se suspendieron en acetona (2 l) y se añadió bromoacetato de etilo (165,67 g: 1,5 eq.) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). El equipo utilizado para añadir bromoacetato de etilo se lavó a fondo con acetona (237 ml) y se agitó a 50 °C durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta 35 °C y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió tolueno (1120 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se lavó filtró por succión y el producto filtrado se lavó con tolueno (560 ml). El producto filtrado se trituró y se lavó de nuevo con tolueno (450 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:00 a 4:1) para dar 75,98 g (rendimiento del 45 %) del producto deseado como un sólido de color amarillo.

#### **Ejemplo 7: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi) acetato de etilo (Compuesto 7)**

45 El compuesto 6 (75,98 g), 5 % de Pd-C (7,598 g N. E. CHEMCAT, STD Type) se suspendieron en etanol (760 ml). La evacuación y la sustitución con hidrógeno se repitieron tres veces. Posteriormente, la suspensión se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 4,5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se sometió a filtración a presión de alta precisión (0,2 µm, PTFE) y el producto filtrado se lavó con etanol (474 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 66,99 g (rendimiento del 99,9 %) del producto deseado en bruto como un sólido amarillo.

#### **50 Ejemplo 8: Producción de 2-(5-*terc*-butoxicarbonilamino)-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi) acetato de etilo (Compuesto 8)**

El compuesto 7 (calculado en 75,98 g como Compuesto 6 obtenido en el proceso anterior) y di-*terc*-butil-dicarbonato (77,97 g) se suspendieron en acetato de etilo (250 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante la noche. A esta mezcla de reacción, se añadió hexano (576 ml) en porciones, seguido de la adición de una pequeña cantidad del Compuesto 8 para la siembra, y hexano (288 ml) en porciones. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar y se agitó

durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 2 horas y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con hexano (288 ml) y se secó para dar 92,41 g (rendimiento del 95 % en 2 etapas) del producto deseado como un sólido blanco.

5 **Ejemplo 9: Producción de ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi) acético (Compuesto 9)**

10 El compuesto 8 (92,4 g) se suspendió en etanol (127 ml) y una solución de hidróxido sódico acuoso 2N (284 ml) se añadió a la suspensión a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) y a la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de HCl 2N (148 ml) en porciones a la vez que se enfriaba la mezcla. Se añadió una pequeña cantidad de Compuesto 9 para la siembra, seguido por una solución acuosa de HCl 2N (119 ml) en porciones (temperatura interna = 10 °C o inferior). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 3 horas y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con agua fría (193 ml) y se secó para dar 74,8 g (rendimiento del 89 %) del producto deseado como un sólido blanco.

15 **Ejemplo 10: Producción de 2-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-ilamino)acetato de etilo (Compuesto 10)**

15 Una solución de Compuesto 2 (69 mg), clorhidrato de éster etílico de glicina (102 mg) y trietilamina (103 µl) en etanol se agitó durante 3 horas a reflujo. Después de completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:3) para dar 82 mg (rendimiento del 86 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo claro.

20 **Ejemplo 11: Producción de ácido 2-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-ilamino)acético (Compuesto 11)**

20 El compuesto 10 (80 mg) se suspendió en 1,4-dioxano (1,5 ml) y una solución de hidróxido sódico acuoso 2 N (1,5 ml) se añadió a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 8 horas. Posteriormente, la mezcla se lavó con éter dietílico. Mientras la mezcla de reacción se enfriaba, se añadió una solución acuosa HCl 2N en porciones para neutralizar la mezcla a un pH de 3. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 52 mg (rendimiento 75 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo pálido.

25 **Ejemplo 12: Producción de ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi) propanoico (Compuesto 12)**

30 Una mezcla del Compuesto 3 (653 mg) y dicarbonato de di-*terc*-butílico (1,02 g) en N, N-dimetilformamida (25 ml) se agitó a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Secuencialmente se añadió carbonato potásico (972 mg) y 2-bromopropionato de etilo (609 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con éter etílico. La capa orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió 1,4-dioxano (15 ml) y se añadió una solución de sodio acuoso 2N (15 ml) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla se lavó con éter dietílico. Mientras la mezcla de reacción se enfriaba, se añadió una solución acuosa HCl 2N en porciones para neutralizar la mezcla a un pH de 3. La mezcla se extrajo dos veces con cloroformo y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 708 mg (rendimiento 48 %, en 3 etapas del ejemplo 3) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo pálido.

40 **Ejemplo 13: Producción de 2-(5-amino-4,6-diisopropilpirimidin-2-iloxi) acetato de etilo (Compuesto 13)**

40 El compuesto 5 (6,7 mg) y 5 % de Pd-C (1 mg, N. E. CHEMCAT, STD Type) se suspendieron en metanol (1 ml). La evacuación y la sustitución con hidrógeno se repitieron tres veces. Posteriormente, la suspensión se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Después de completada la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió carbonato potásico (6,2 mg) y dimetilformamida (1 ml). Se añadió bromoacetato de etilo (3,3 µl) a la mezcla a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:1) para dar 0,7 mg (rendimiento del 8 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo claro.

50 **Ejemplo 14: Producción de 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)acetato de etilo (Compuesto 14)**

55 A una solución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (184 mg) y diisopropiletilamina (486 µl) en acetonitrilo (3ml) se añadió clorhidrato de éster etílico de glicina (157 mg) mientras la solución se enfriaba con hielo. La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:3 a 1:1) para dar 205 mg (rendimiento del 81 %) del producto deseado en forma de un material amorfo blanco.

**Ejemplo 15: Producción de 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-iloxi)-2-metilpropionato de etilo (Compuesto 15)**

Se suspendió hidruro de sodio (52 mg, 60 %) en tetrahidrofurano (3 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo se añadió alfa-hidroxiisobutilato de etilo (145 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 a 30 °C) durante 30 minutos. Mientras esta mezcla se enfriaba con hielo se añadió 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (176 mg) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 a 30 °C) durante 4 días. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:49 a 1:4,5) para dar 78 mg (rendimiento del 30 %) del producto deseado en forma de un material oleoso.

**Ejemplo 16: Producción de ácido 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-iloxi)-2-metilpropanoico (Compuesto 16)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 15 de la misma manera que en el Ejemplo 11.

**Ejemplo 17: Producción de 2-(2-amino-4,6-dimetilpirimidin-5-iloxi) acetato de etilo (Compuesto 17)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-amino-4,6-dimetil-pirimidin-5-ol de la misma manera que en el Ejemplo 6.

**Ejemplo 18: Producción de 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxopirimidin-1(2H)-il)acetato de etilo (Compuesto 18)**

5-Fluorocitosina (500 mg) y carbonato de potasio (803 mg) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) y a la suspensión se añadió bromoacetato de etilo (430 µl). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. El precipitado resultante se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 99:1 a 92:9) para dar 329 mg (rendimiento del 39 %) del producto deseado en forma de un material amorfo blanco.

**Ejemplo 19: Producción de 2-(3-metil-5-nitropiridin-2-iloxi)acetato de etilo (Compuesto 19)**

Se suspendió hidruro de sodio (116 mg, 60 %) en tetrahidrofurano (4 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo se añadió glicolato de etilo (273 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 a 30 °C) durante 30 minutos. Posteriormente, a la mezcla se añadió 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina (200 mg) en porciones a temperatura ambiente (20 a 30 °C) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 a 30 °C) durante 3 horas. Después, a la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 310 mg del producto deseado en bruto del Compuesto 19 como un material amorfo marrón.

**Ejemplo 20: Producción de 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridin-2-iloxi) acetato de etilo (Compuesto 20)**

El compuesto 19 (319 mg) y 5 % de Pd-C (5 mg, N. E. CHENCAT, STD Type) se suspendieron en metanol. La evacuación y la sustitución con hidrógeno se repitieron tres veces. Posteriormente, la suspensión se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Después de completada la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el producto filtrado se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió dimetilformamida y a la mezcla se añadió di-*terc*-butil-dicarbonato (253 mg) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para dar 368 mg del producto deseado en bruto del Compuesto 20 como un material oleoso amarillo.

**Ejemplo 21: Producción de ácido 2-(5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilpiridin-2-iloxi) acético (Compuesto 21)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 20 del mismo modo que en el ejemplo 11 (Rendimiento del 70 %, en 3 etapas del ejemplo 19).

**Ejemplo 22: Producción de 2-(3-cloropirazin-2-ilaminoi)acetato de etilo (Compuesto 22)**

A una solución en etanol (10 ml) de 2,3-dicloropirazina (1,0 g) se añadió clorhidrato de éster etílico de glicina (940 mg) y trietilamina (1,9 ml) y la mezcla se irradió con microondas (150 °C, 10 minutos). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado y el producto se extrajo con cloroformo.

La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (hexano: acetato de etilo = 10:1) para dar 212 mg (rendimiento del 15 %) del producto deseado.

**Ejemplo 23: Producción de ácido 2-(3-cloropirazin-2-ilaminoi)acético (Compuesto 23)**

A una solución en etanol (0,3 ml) del compuesto 22 (194 mg) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2N (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió ácido clorhídrico 2N a la

mezcla de reacción mientras se enfriaba con hielo y se neutralizó la mezcla. El producto se extrajo con cloroformo (5 veces). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, para dar 30 mg (rendimiento del 23 %) del producto deseado.

**Ejemplo 24: Producción de 2-(3-cloropirazin-2-iloxiacetato de etilo (Compuesto 24))**

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2,3-dicloropirazina y 2-hidroxiacetato de etilo de la misma manera que en el Ejemplo 19.

**Ejemplo 25: Producción de 2-(6-cloropirazin-2-iloxiacetato de etilo (Compuesto 25))**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2,6-dicloropirazina y clorhidrato de éster etílico de glicina de la misma manera que en el Ejemplo 19.

- 10 **Ejemplo 26: Producción de ácido 2-(3-cloropirazin-2-iloxi)acético (Compuesto 26)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 24 de la misma manera que en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 27: Producción de ácido 2-(6-cloropirazin-2-iloxi)acético (Compuesto 27)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 25 de la misma manera que en el Ejemplo 23.

**Ejemplo 28: Producción de 2-(5,6-dicloropiridazin-4-ilaminoi)acetato de etilo (Compuesto 28)**

- 15 Una solución de 3,4,5-tricloropiridazina (300 mg), clorhidrato de éster etílico de glicina (228 mg) y diisopropiletamina (844 µl) en etanol se agitó durante 3 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 1:1) para dar 126 mg (rendimiento del 31 %) del compuesto del título en forma de un material amorfo rosa claro.

**Ejemplo 29: Producción de 2-(3,5-dicloropiridazin-4-ilaminoi)acetato de etilo (Compuesto 29)**

- 20 También se obtuvieron 78 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto del título en la producción del ejemplo 28 como un material amorfo rosa claro.

**Ejemplo 30: Producción de 2-(2-((1-bencil-piperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 30)**

- 25 El Compuesto 9 (74,74 g), 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina (66,78 g: 1,3 eq.) y trietilamina (127,20 g: 5 eq.) se suspendieron en acetonitrilo (800 ml). Mientras la suspensión se enfriaba en hielo, una solución de acetato de etilo de anhídrido de ácido propanofosfónico al 50 % (191,99 g) se añadió en porciones. El equipo utilizado para añadir la solución de acetato de etilo de anhídrido de ácido propanofosfónico al 50 % se lavó a fondo con acetonitrilo (192 ml) y se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Posteriormente, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió secuencialmente cloroformo (250 ml) y una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (140 ml) y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. El recipiente de reacción se lavó a fondo con cloroformo (175 ml) y se realizó la separación. Una vez separada la capa orgánica, se añadió cloroformo (175 ml) a la capa acuosa y la separación se realizó de nuevo. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró por succión. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 183,27 g del producto deseado en bruto del Compuesto 30 como un material amorfo amarillo.

- 35 **Ejemplo 31: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil (piperidin-4-il) amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 31)**

- 40 A una solución del Compuesto 30 (3,7 g) en metanol (111 ml) se añadió Pd-C (371 mg) y, después, se llevó a cabo la hidrogenación por agitación de la mezcla a presión atmosférica y temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, el catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2,9 g (rendimiento del 96 %) del compuesto del título.

**Ejemplo 32: Producción de 2-(2-((ciclohexilmetil-piperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 32)**

- 45 Bromometil ciclohexano (25 µl) y diisopropiletamina (63 µl) se añadieron a una solución del Compuesto 31 (71 mg) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas. Posteriormente, se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar 40 mg (rendimiento del 46 %) del producto deseado.

**Ejemplo 33: Producción de 2-(2-((1-clorobencil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 33)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de 4-diclorobencilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

5 **Ejemplo 34: Producción de 2-(2-((1-isobutilpiperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 34)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de isobutilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

10 **Ejemplo 35: Producción de 2-(2-((1-benzoilpiperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 35)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de benzoílo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 36: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-fenetilpiperidin-4-il) amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 36)**

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de fenetilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 37: Producción de 2-(2-((1-ciclohexano-carbonil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 37)**

20 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de ciclohexanocarbonilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 38: Producción de 2-(2-((1-acetilpiperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 38)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de acetilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

25 **Ejemplo 39: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il) amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 39)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de bencenosulfonilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

30 **Ejemplo 40: Producción de 2-(2-((1-ciclohexilpiperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 40)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31, ciclohexanona y borohidruro de triacetoxi de sodio de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 41: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(piperidin-1-carbonil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 41)**

35 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de 1-piperidincarbonilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 42: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(2-metilbencil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 42)**

40 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de 2-metilbencilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 43: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-fenilpiperidin-4-il) amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 43)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31, ácido fenilbórico, acetato de cobre (II) y piridina de la misma manera que en el Ejemplo 32.

45 **Ejemplo 44: Producción de 2-(2-((1-metoxietil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 44)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y éter de bromoetilmetilo de la misma manera que en el

Ejemplo 32.

**Ejemplo 45: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 45)**

5 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y clorhidrato de 3-(bromometil)piridina de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 46: Producción de 2-(2-((1-(4-fluorobencil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 46)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de 4-fluorobencilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

10 **Ejemplo 47: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-((tetrahydrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il) amino)-2-oxoetoxi) pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 47)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y bromuro de tetrahydrofurfurilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

15 **Ejemplo 48: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 48)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31, 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina, acetato de cobre (II) y piridina de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 49: Producción de 2-(2-((ciclopropilmetil)-piperidin-4-il) (metil) amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 49)**

20 Compuesto 9 (100 mg), 1-(ciclopropilmetil)-N-metilpiperidin-4-amina (56,6 mg) y trietilamina (234 µl) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml). Mientras la suspensión se enfriaba en hielo, una solución de acetato de etilo de anhídrido de ácido propanofosfónico al 50 % (273 mg) se añadió en porciones. El equipo utilizado para añadir la solución de acetato de etilo de anhídrido de ácido propanofosfónico al 50 % se lavó a fondo con acetonitrilo (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice revestida con amino (Fuji Sylsys Chemical Ltd.; NH-DM1020) (cloruro de metileno: metanol = 30:1) para dar 79 mg (rendimiento del 52 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo claro.

25 **Ejemplo 50: Producción de 2-(2-((1-3metoxibencil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 50)**

30 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 51: Producción de 2-(2-((1-(4-cianobencil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 51)**

35 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y 4-(bromometil)benzonitrilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 52: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(3-trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 52)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno de la misma manera que en el Ejemplo 32.

40 **Ejemplo 53: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-(metil(1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il)amino)-2-oxoetoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 53)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y 5-(bromometil)-1,2,3-trifluorobenceno de la misma manera que en el Ejemplo 32.

45 **Ejemplo 54: Producción de 2-(2-((1-(ciclopropano-carbonil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 54)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y cloruro de ciclopropanocarbonilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 55: Producción de 2-(2-((1-(bifenil-4-il)(metil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 55)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 31 y 4-(bromometil)bifenilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 56: Producción de 2-(2-((1-bencil-piperidin-4-il) (metil) amino)-1-oxipropano-2-iloxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 56)**

5 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 12 y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

**Ejemplo 57: Producción de 4,6-dimetil-2-(2-oxo-2-(piperidin-4-il)amino)etoxi)pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 57)**

10 Se sintetizó 2-(2-(1-bencilpiperidin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetil-pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo a partir del compuesto 9 y 4-amino-1-bencilpiperidina de la misma manera que en el ejemplo 49. El compuesto del título se sintetizó después a partir de 2-(2-(1-bencilpiperidin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetil-pirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo de la misma manera que en el ejemplo 31.

**Ejemplo 58: Producción de 2-(2-(1-(ciclopropilmetil-piperidin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 58)**

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 57 y bromometilciclopropano de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 59: Producción de 2-(2-(1-(4-fluorobenzoil)-4-piperidin-4-ilamino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 59)**

20 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 57 y cloruro de 4-fluorobenzoilo de la misma manera que en el Ejemplo 32.

**Ejemplo 60: Producción de 2-(2-((1-bencil-piperidin-4-il) (ciclopropil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 60)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 9 y 1-bencil-N-ciclopropilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

25 **Ejemplo 61: Producción de 6-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-5metilpiridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (Compuesto 61)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 21 y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

30 **Ejemplo 62: Producción de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(4,6-dimetil-5-nitro-pirimidin-2-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 62)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 11 y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

**Ejemplo 63: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 63)**

35 El compuesto 62 (93 mg) y cinc (147 mg) se suspendieron en ácido acético (2 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 3 horas. . Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 5:1 a 3:1) para dar 25,4 mg (rendimiento del 29 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo claro.

40 **Ejemplo 64: Producción de 4-((4-(2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida)piperidin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 64)**

45 Se sintetizó 2-(2-((1-(4-carbamoilbencil)-piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo a partir del compuesto 9 y 4-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)benzamida de la misma manera que en el ejemplo 49. Después se disolvió 2-(2-((1-(4-carbamoilbencil)piperidin-4-il)(metil)amino)-2-oxoetoxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-ilcarbamato de *terc*-butilo en cloruro de metileno (4 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante de 4 a 5 horas. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (cloruro de metileno: metanol = 10:1) para dar 28,1 mg (rendimiento del 36 %: en 2 etapas)del producto deseado como un sólido blanco.

50

**Ejemplo 65: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 65)**

El Compuesto 30 (calculado asumiendo que el Compuesto 9 en el proceso anterior fue 74,74 g y el rendimiento de amidación fue del 80 %) se disolvió en cloroformo (140 ml). La solución se añadió a una solución acuosa de HCl 6N (530 ml) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). El equipo utilizado para añadir el compuesto 30 se lavó a fondo con cloroformo (240 ml) y luego se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 2,5 horas. Una vez separada la capa de cloroformo, se añadió cloroformo (300 ml) a la capa acuosa. Añadiendo hielo (740,7 g en total) según sea necesario, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 4N (805 ml) en porciones. Se añadió una cantidad adicional de solución de hidróxido sódico acuoso 4N (25 ml para ajustar el pH de la capa acuosa a 8,5), seguido de la adición de cloroformo (80 ml) y se realizó la separación. Una vez separada la capa de cloroformo se añadió cloroformo (200ml) a la capa acuosa y la separación se realizó de nuevo. La capa de cloroformo recogida en los dos procesos de extracción se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró por succión. Después, el filtrado se evaporó a presión reducida para dar 100,15 g (rendimiento del 103,9 %, en 2 etapas) del producto deseado bruto como un sólido de color amarillo claro.

Se añadió isopropanol (1020 ml) al sólido resultante y la mezcla se calentó hasta 85 °C para disolver el sólido. La mezcla se agitó mientras se dejaba enfriar. Una vez que la temperatura del baño de calor llegó a 67 °C, la siembra se llevó a cabo y la mezcla se mantuvo en agitación durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2 horas mientras que se enfriaba con hielo y luego se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol frío (150 ml) y se secó para dar 89,60 g (rendimiento del 92,9 %, en 2 etapas) del compuesto deseado (recristalizado en isopropanol) como cristales incoloros.

Al producto (50,00 g) recristalizado en isopropanol, se añadió etanol (220 ml) y la mezcla se calentó hasta 85 °C para disolver el producto. La mezcla se agitó mientras se dejaba enfriar. Una vez que la temperatura del baño de calor llegó a 65 °C, la siembra se llevó a cabo y la mezcla se mantuvo en agitación durante la noche. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2 horas mientras que se enfriaba con hielo y luego se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol frío (100 ml) y se secó para dar 48,18 (rendimiento del 96 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 66: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)-piperidin-4-il)-N-metilacetamida-2-clorhidrato (Compuesto 66)**

A una solución en cloroformo (1 ml) del Compuesto 49 (78 mg) se añadió HCl 6 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras se enfriaba la mezcla de reacción con hielo, se añadió una solución 4N de hidróxido sódico acuoso para neutralizar la mezcla. El producto resultante se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (acetato de etilo) para dar 37,5 mg (rendimiento del 62 %) de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida. Después, a una solución en metanol de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida se añadieron 2 equivalentes de una solución de HCl 4N / 1,4-dioxano y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto deseado se produjo mediante recristalización a partir de metanol / acetato de etilo como cristales blancos.

**Ejemplo 67: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 67)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 9 y 1-ciclopropil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 64.

**Ejemplo 68: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(2-ciclohexiletil)-piperidin-4-il)-N-metilacetamida-2-clorhidrato (Compuesto 68)**

Se sintetizó 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(2-ciclohexiletil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida a partir del compuesto 9 y N-metil-1-(2-ciclohexiletil)piperidin-4-amina de la misma manera que en el ejemplo 64. Después, a una solución en metanol de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(2-ciclohexiletil)-piperidin-4-il)-N-metilacetamida se añadieron 2 equivalentes de la solución de HCl 4N/1,4-dioxano y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto deseado se produjo mediante recristalización a partir de metanol / éter dietílico como cristales blancos.

**Ejemplo 69: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil(1-(4-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 69)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 9 y N-metil-1-(4-trifluorometil)bencil)-piperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 64 y se recristalizó en cloruro de metileno.

**Ejemplo 70: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 70)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 9 y ciclobutil(4-(metilamino)piperidin-1-il)metanona de la misma manera que en el Ejemplo 64.

**Ejemplo 71: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclohexilmetil) piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 71) (Para comparación)**

5 A una solución en cloroformo (0,5 ml) del Compuesto 32 (39 mg) se añadió HCl 6 N (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras se enfriaba la mezcla de reacción con hielo, se añadió una solución 4N de hidróxido sódico acuoso para neutralizar la mezcla. El producto resultante se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylsya Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (acetato de etilo) para dar 23 mg (rendimiento del 76 %) del compuesto del título.

**Ejemplo 72: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 72)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 33 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

15 **Ejemplo 73: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 73)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 34 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 74: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-benzoilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 74)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 35 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

20 **Ejemplo 75: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-fenilpiperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 75)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 36 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 76: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 76)**

25 Se sintetizó 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(1-ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida a partir del compuesto 37 y N-metil-1-(2-ciclohexiletil)piperidin-4-amina de la misma manera que en el ejemplo 71. Después, a una solución en metanol de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida se añadió 1 equivalente de la solución de HCl 4N/1,4-dioxano y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto deseado se produjo mediante recristalización a partir de metanol / éter dietílico como un sólido amarillo claro.

30 **Ejemplo 77: Producción de Clorhidrato de N(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 77)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 38 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

35 **Ejemplo 78: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(fenilsulfonil)piperidina)-4-il)-acetamida (Compuesto 78)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 39 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 79: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 79)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 40 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

40 **Ejemplo 80: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(1-(piperidin-1-carbonil)-piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 80)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 41 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 81: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(2-metilbencil)piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 81)**

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 42 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 82: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-fenilpiperidina)-4-il)-acetamida (Compuesto 82)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 43 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 83: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(2-metoxi-etil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 83)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 44 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

5 **Ejemplo 84: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 84)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 45 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

**Ejemplo 85: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 85)**

10 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 46 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 86: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 86)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 47 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

15 **Ejemplo 87: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 87)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 48 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

**Ejemplo 88: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 88)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 50 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

20 **Ejemplo 89: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 89)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 51 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

**Ejemplo 90: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil(1-(3-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 90)**

25 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 52 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 91: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 91)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 53 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

30 **Ejemplo 92: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 92)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 54 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 93: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(bifenil-4-ilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 93)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 55 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

35 **Ejemplo 94: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 94)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 31 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 95: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 95)**

40 Se sintetizó N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida (147 mg, rendimiento del 62 %) a partir de ácido 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxiacético (117 mg) y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina (131 mg) de la misma manera que en el ejemplo 49. Después, a una solución en metanol de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida se añadió 1 equivalente de solución de HCl 4N/acetato de etilo. Después, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto deseado como un material amorfo blanco.

**Ejemplo 96: Producción de Maleato de 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-il)-acetamida (Compuesto 96)**

Se sintetizó 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(4-(trifluorometil)-bencil)piperidin-4-il)acetamida a partir de ácido 2-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxiacético y N-metil-1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-amina de la misma manera que en el ejemplo 49. Después, a una solución en metanol de 2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-iloxi)-N-metil-N-(1-(4-(trifluorometil)bencil)-piperidin-4-il)acetamida se añadió 1 equivalente de ácido maleico y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto deseado se produjo por recristalización en 2-propanol / éter diisopropílico como un sólido blanco.

**Ejemplo 97: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetil-2-oxopirimidin)1(2H)-il)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 97)**

El 2-(4,6-dimetil-5-nitro-2-oxopirimidin-1(2H)-il)acetato de etilo (500 mg), el subproducto obtenido en el ejemplo 6, y Pd-C al 5 % (40 mg) se suspendieron en metanol (20 ml). La evacuación y la sustitución con hidrógeno se repitieron tres veces. Posteriormente, la suspensión se agitó enérgicamente a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante y dicarbonato de di-*terc*-butilo (427 mg) se disolvieron en dimetilformamida (15 ml) y la solución se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se distribuyó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 a 30 °C) durante 6 horas. Posteriormente, se añadió una solución de HCl acuoso 2 N (4 ml) en porciones mientras se enfriaba la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. A continuación se añadió metanol y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. Se sintetizaron 9,5 mg (rendimiento del 1,3 % en 5 etapas) del compuesto del título a partir del residuo resultante y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 64.

**Ejemplo 98: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilpropanamida (Compuesto 98)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 12 y 1-(ciclopropilmetil)-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 64.

**Ejemplo 99: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilpropanamida (Compuesto 99)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 56 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 100: Producción de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(4,6-dimetil-5-(metilamino) pirimidin-2-iloxi)-N-metilpropanamida (Compuesto 100)**

A una solución en tetrahidrofurano (1 ml) del Compuesto 56 (72 mg) se añadió bis (trimetilsilil) amida de potasio (solución 0,5 M en tolueno: 273µL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (9 µl) en porciones. Después, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba calentar lentamente hasta la temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Posteriormente, a la mezcla de reacción se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice revestida con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) (acetato de etilo: hexano = 1 : 19 a 1:1) para dar 7,7 mg (rendimiento del 10 %) de 2-(2-((1-bencil-piperidin-4-il) (metil) amino)-1-oxopropano-2-iloxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-il(metil) carbamato de *terc*-butilo. Se sintetizaron 2,6 mg (rendimiento del 42 %) del compuesto a partir de 2-(1-((1-bencilpiperidin-4-il)(metil)-amino)-1-oxopropano-2-iloxi)-4,6-dimetilpirimidin-5-il(metil)-carbamato de *terc*-butilo de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 101: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)acetamida (Compuesto 101)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 58 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 102: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)acetamida (Compuesto 102)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 59 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 103: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-ciclopropilacetamida (Compuesto 103)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 60 de la misma manera que en el Ejemplo 71.

**Ejemplo 104: Producción de 2-(5-amino-4,6-diisopropilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 104)**

5 Como en el Ejemplo 11, un derivado de ácido carboxílico se sintetizó a partir del Compuesto 13. Después, el compuesto del título se sintetizó a partir del derivado de ácido carboxílico obtenido y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

**Ejemplo 105: Producción de 2-(5-amino-4,6-diisopropilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 105)**

10 Como en el Ejemplo 11, un derivado de ácido carboxílico se sintetizó a partir del Compuesto 13. Después, el compuesto del título se sintetizó a partir del derivado de ácido carboxílico obtenido y 1-(ciclopropilmetil)-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 49.

**Ejemplo 106: Producción de 2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 106)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 14 de la misma manera que en el Ejemplo 105.

**Ejemplo 107: Producción de N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-2-(2-(4-metoxibencilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 107)**

15 Una solución del compuesto 106 (93 mg), 4-metoxibencilamina (345  $\mu$ l) y diisopropiletilamina (45,5  $\mu$ l) en n-butanol (1,5 ml) se agitó durante la noche a reflujo. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 50:1 a 4:1) para dar 43 mg (rendimiento del 36 %) del producto deseado en forma de un material amorfo blanco.

**Ejemplo 108: Producción de 2-(2-amino-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 108)**

20 El compuesto 107 (24,9 mg) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml). Mientras la solución se enfriaba con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C) durante la noche. Después de completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10:1 a 4:1) para dar 12,6 mg (rendimiento del 68 %) del producto deseado en forma de un material amorfo blanco.

**Ejemplo 109: Producción de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 109)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 14 de la misma manera que en el Ejemplo 104.

**Ejemplo 110: Producción de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(2-(4-metoxibencilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 110)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 109 de la misma manera que en el Ejemplo 107.

**Ejemplo 111: Producción de Maleato de 2-(2-amino-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(1-(bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 111)**

35 Se sintetizó 2-(2-amino-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida a partir del compuesto 110 de la misma manera que en el ejemplo 108. Después, a una solución en metanol de 2-(2-amino-5-metilpirimidin-4-ilamino)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida se añadió 1 equivalente de ácido maleico y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

**Ejemplo 112: Producción de Maleato de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-iloxi)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto 112)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 16 y 1-bencil-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 96.

**Ejemplo 113: Producción de 2-(2-amino-4,6-dimetilpirimidin-5-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 113)**

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 17 de la misma manera que en el Ejemplo 104.

**Ejemplo 114: Producción de 2-(4-amino-5-fluoro-2-oxopirimidin)1(2H)-il)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 114)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 18 de la misma manera que en el Ejemplo 104.

**Ejemplo 115: Producción de Bromhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida(Compuesto 115)**

El compuesto 65 (198 mg) se suspendió , en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido bromhídrico (89 mg:47 % de solución acuosa) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió etanol (3 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (0,6 ml) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con etanol y se secó para dar 189 mg (rendimiento del 178 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 116: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 116)**

El compuesto 65 (200 mg) se suspendió en metanol (1 ml) y una solución de HCl 4N / 1,4-dioxano (130 µl) se añadió a la suspensión a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (0,2 ml) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 162 mg (rendimiento del 74 %) del producto deseado como cristales amarillo claro.

**Ejemplo 117: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida maleato (Compuesto 117)**

El compuesto 65 (1,0 g) se suspendió en metanol (5,0 ml) y a la suspensión se añadió ácido maleico (307 mg) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (5,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (0,4 ml) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 1,1 g (rendimiento del 86 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 118: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida metanosulfonato (Compuesto 118)**

El compuesto 65 (202 mg) se suspendió en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido metanosulfónico (50,6 mg) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (1,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 232 mg (rendimiento del 92 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 119: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida nitrato (Compuesto 119)**

El compuesto 65 (186 mg) se suspendió , en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido nítrico (44,3 mg: 1,42 eq.) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (240 µl) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 116 mg (rendimiento del 54 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 120: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida tosilato (Compuesto 120)**

El compuesto 65 (201 mg) se suspendió en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido p-tosílico monohidrato (99,3 mg) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (150 µl) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 247 mg (rendimiento del 84 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 121: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida etanosulfonato (Compuesto 121)**

5 El compuesto 65 (202 mg) se suspendió en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido etanosulfónico (58,8 mg) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió etanol (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (100 µl) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con etanol y se secó para dar 181 mg (rendimiento del 70 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 122: Producción de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida bencenosulfonato (Compuesto 122)**

10 El compuesto 65 (200 mg) se suspendió en metanol (1 ml) y a la suspensión se añadió ácido bencenosulfónico (83,4 mg) a temperatura ambiente (de 20 a 30 °C). Una vez disuelto el compuesto, la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió isopropanol (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a reflujo. Después se añadió agua (230 µl) en porciones. Una vez disuelto el residuo, la mezcla se agitó durante la noche mientras se dejaba enfriar. Posteriormente, la mezcla se agitó y se enfrió con hielo durante 1 hora y después se filtró por succión. El sólido resultante se lavó con isopropanol y se secó para dar 194 mg (rendimiento del 69 %) del producto deseado como cristales blancos.

**Ejemplo 123: Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metil-2-(3-metil-5-nitropiridin-2-ilamino) acetamida (Compuesto 123)**

20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina y 2-amino-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida de la misma manera que en el Ejemplo 10.

**Ejemplo 124: Producción de Clorhidrato de 2-(5-amino-3-metilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 124)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 61 de la misma manera que en el Ejemplo 76.

25 **Ejemplo 125: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(5-cloropiridin-3-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 125)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 2-(5-cloropiridin-3-iloxi)acético de la misma manera que en el Ejemplo 95.

**Ejemplo 126: Producción de Clorhidrato de 2-(5-cloropiridin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 126)**

30 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 2-(5-cloropiridin-3-iloxi)acético y 1-(ciclopropilmetil)-N-metilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 95.

**Ejemplo 127: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-cloropirazin-2-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 127)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 23 de la misma manera que en el Ejemplo 95.

35 **Ejemplo 128: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-cloropirazin-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 128)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 26 de la misma manera que en el Ejemplo 95.

**Ejemplo 129: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(6-cloropirazin-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 129)**

40 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 27 de la misma manera que en el Ejemplo 95.

**Ejemplo 130: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metil-2-(3-(metilamino)pirazina-2-iloxi)acetamida (Compuesto 130)**

45 Se añadió una solución al 30 % de metilamina en etanol (120 mg) a una solución en etanol (1 ml) del Compuesto 128 (100 mg) y la mezcla se irradió con microondas (160 °C, 30 min). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (hexano: acetato de etilo = 1: 2) y se forma un clorhidrato para dar 68,1 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto del título.

50 **Ejemplo 131: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metil-2-(6-(metilamino)pirazina-2-iloxi)acetamida (Compuesto 131)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 129 de la misma manera que en el Ejemplo 130.

**Ejemplo 132: Producción de Maleato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3-(dimetilamino)pirazina-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 132)**

5 El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 128 e clorhidrato de dimetilamina de la misma manera que en el Ejemplo 130.

**Ejemplo 133: Producción de Clorhidrato de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(6-(dimetilamino)pirazina-2-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 133)**

El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 129 e clorhidrato de dimetilamina de la misma manera que en el Ejemplo 130.

10 **Ejemplo 134: Producción de Clorhidrato de 2-(3-aminopirazin-2-iloxi)-N-(1-bencilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 134)**

Se añadió (4-Metoxifenil)metilamina (40 mg) a una solución en etanol (1 ml) del Compuesto 128 (100 mg) y la mezcla se irradió con microondas (160 °C, 100 min). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (hexano: acetato de etilo = 1: 1) para dar un material oleoso incoloro (46,7 mg). Después, este producto se disolvió en cloroformo (1 ml) y a la solución se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo. El producto resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice revestido con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; Cromatografía NH-DM1020) (acetato de etilo) y se formó un clorhidrato para dar 21,5 mg (rendimiento del 21 %) del compuesto del título.

25 **Ejemplo 135: Producción de 2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida (Compuesto 135)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)acetato de etilo y ciclopropil (4-(metilamino)piperidin-1-il)metanona de la misma manera que n el ejemplo 105 (rendimiento del 63 %, en 2 etapas).

**Ejemplo 136: Producción de N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-2-(6-(dimetilamino)piridazin-3-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 136)**

30 Una mezcla del compuesto 135 (60 mg), solución de dimetilamina 2 M / tetrahidrofurano (766 µl), yoduro de potasio (2,82 mg), trietilamina (23,7 µl) y n-butanol (1,0 ml) se agitó a 110 °C durante 2 días en un tubo sellado. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 1:1 a 3:3) para dar 12,1 mg (rendimiento del 19 %) del producto deseado en forma de un material amorfo amarillo claro.

35 **Ejemplo 137: Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-N-metilacetamida (Compuesto 137)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)acetato de etilo de la misma manera que n el ejemplo 104 (rendimiento del 48 %, en 2 etapas).

40 **Ejemplo 138: Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)-N-ciclopropilacetamida (Compuesto 138)**

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(6-cloropiridazin-3-iloxi)acetato de etilo y 1-bencil-N-ciclopropilpiperidin-4-amina de la misma manera que en el Ejemplo 104.

**Ejemplo 139: Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(3,5-dicloropiridazin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 139)**

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del Compuesto 29 de la misma manera que en el Ejemplo 104.

**Ejemplo 140: Producción de N-(1-bencil-piperidin-4-il)-2-(3-cloro-5-metoxipiridazin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 140)**

50 Una solución del compuesto 139 (10 mg) y metóxido sódico (1,3 mg) en metanol (1 ml) se agitó durante la noche bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice revestida con amino (Fuji Sylysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) (acetato de etilo: hexano = 1:9 a 1:1) para dar 3,0 mg (rendimiento del 30 %) del producto deseado en forma de un material

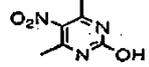
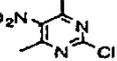
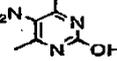
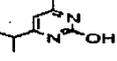
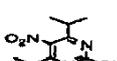
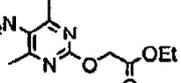
amorfo blanco.

**Ejemplo 141: Producción de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(5,6-dicloropiridazin-4-ilamino)-N-metilacetamida (Compuesto 141)**

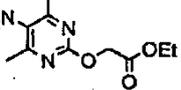
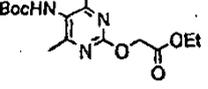
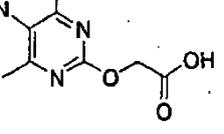
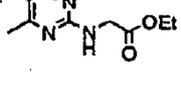
El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 28 de la misma manera que en el Ejemplo 104.

- 5 Los datos de las propiedades físicas de los compuestos producidos en los ejemplos anteriores se resumen en las Tablas 1 a 24.

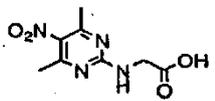
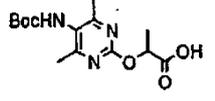
[Tabla 1]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
1		Sólido amarillo (lavado con cloruro de metileno) (198-201 °C)	170 (M+H)	(DMSO) 2,44 (6H, s), 12,66 (1H, sa)
2		Material amorfo amarillo	188 (M+H)	2,59 (6H, s)
3		Sólido amarillo	140 (M+H)	(DMSO) 2,15 (6H, s), 3,99 (2H, s), 11,00 (1H, s a)
4		Material amorfo marrón	181 (M+H)	1,33 (12H, d), 3,00 (2H, sept), 6,35 (1H, s)
5		Material amorfo marrón	226 (M+H)	1,37 (12H, d), 3,04 (2H, sept)
6		Sólido amarillo	256 (M+H)	1,28 (3H, t), 2,52 (6H, s), 4,25 (2H, c), 4,94 (2H, s)

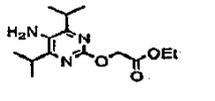
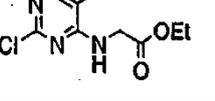
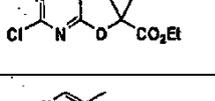
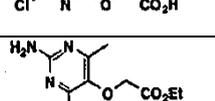
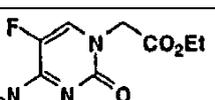
[Tabla 2]

Nº de comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM (+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
7		Sólido amarillo claro		1,26 (3H, t), 2,32 (6H, s), 3,26 (2H, s a), 4,22 (2H, c), 4,82 (2H, s)
8		Sólido blanco (131-134 °C).	326 (M+H)	1,26 (3H, t), 1,50 (9H, sa), 2,39 (6H, s), 4,23 (2H, c), 4,87 (2H, s), 5,62-5,90 (1H, sa)
9		Sólido blanco (168-169 °C).	298 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,35-1,51 (9H, m), 2,35 (6H, s), 4,89 (2H, s)
10		Material amorfo amarillo claro	255 (M+H)	1,30 (3H, t), 2,47 (6H, s), 4,20-4,30 (4H, m), 5,91 (1H, s a)

(continuación)

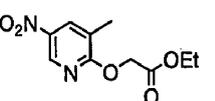
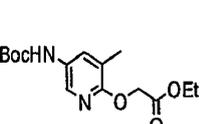
Nº de comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM (+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
11		Material amorfo amarillo claro	227 (M+H)	2,41-2,58 (6H, m), 4,35 (2H, d), 7,69 (1H, s a)
12		Material amorfo amarillo claro	312 (M+H)	1,34-1,59 (9H, s a), 1,66 (3H, d), 2,36 (6H, s), 5,32 (1H, c), 5,96 y 6,71 (1H, cada sa)

[Tabla 3]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(†)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
13		Material amorfo amarillo claro	282 (M+H)	1,19-1,35 (3H, m), 1,25 (12H, d), 2,99 (2H, sept), 3,33 (2H, s a), 4,20 (2H, c), 4,79 (2H, s)
14		Material amorfo blanco		1,32 (3H, t), 2,08 (3H, d), 4,24-4,33 (4H, m), 5,34 (1H, s a), 7,88 (1H, d)
15		Material oleoso incoloro	259 (M+H)	1,22 (3H, t), 1,71 (6H, s), 2,14 (3H, d), 4,20 (2H, c), 8,12 (1H, d)
16		Material amorfo blanco	231 (M+H)	1,76 (6H, s), 2,14 (3H, s a), 8,15 (1H, d)
17		Material amorfo marrón		(DMSO) 1,22 (3H, t), 2,20 (6H, s), 4,17 (2H, c), 4,42 (2H, s), 6,21 (2H, s a)
18		Material amorfo blanco		(DMSO) 1,20 (3H, t), 4,13 (2H, c), 4,39 (2H, s), 7,52 (1H, s a), 7,76 (1H, s a), 7,94 (1H, d)

5

[Tabla 4]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(†)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
19		Material amorfo marrón	241(M+H)	1,29 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,24 (2H, c), 5,01 (2H, s), 8,23 (1H, d), 8,86 (1H, d)
20		Material oleoso amarillo	311(M+H)	1,26 (3H, t), 1,51(9H, s), 2,25 (3H, s), 4,21 (2H, c), 4,86 (2H, s), 6,29-6,41 (1H, sa), 7,75 (1H, d), 8,02(1H, sa)

(continuación)

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
21		Material amorfo amarillo claro	283(M+H)	(DMSO) 1,46 (9H, s), 2,15 (3H, s), 4,76 (2H, s), 7,67 (1H, s), 7,91 (1H, s), 9,25 (1H, sa), 12,57-12,98 (1 H, sa)
22		Material oleoso incoloro	216(M+H)	1,31 (3H, t), 4,22 (2H, d), 4,26 (2H, c.), 5,72 (1H, sa), 7,65 (1H, d), 7,95 (1H, d)
23		Sólido blanco (149-150 °C)	188(M)	(CD <sub>3</sub> OD) 4,13 (2H, s), 7,57 (1H, d), 7,96 (1H, d)
24		Material oleoso incoloro	217(M+H)	1,28 (3H, t), 4,24 (2H, c), 4,98 (2H, s), 7,99 (1H, d), 8,00 (1H, d)

[Tabla 5]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
25		Material oleoso incoloro	217 (M+H)	1,30 (3H, t), 4,26 (2H, c), 4,91 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s)
26		Sólido blanco (144-145 °C)	188 (M)	5,03 (2H, s), 8,01 (1H, d), 8,03 (1H, d)
27		Sólido blanco	188 (M)	4,99 (2H, s), 8,23 (1H, s), 8,28 (1H, s)
28		Material amorfo rosa claro	250 (M+H)	1,35 (3H, t), 4,09 (2H, d), 4,33 (2H, c), 5,59 (1H, s a), 8,46 (1H, s)
29		Material amorfo rosa claro	250 (M+H)	1,33 (3H, t), 4,31 (2H, c), 4,50 (2H, d), 5,80 (1H, s a), 8,66 (1H, s)
30		Material amorfo amarillo	484 (M+H)	1,32-2,14 (6H, m), 1,50 (8H, s a), 2,36 (6H, s), 2,80-3,03 (2H, m), 2,85 y 2,92 (3H, cada s), 3,48-3,57 y 4,45 (1H, cada m), 3,49 y 3,52 (2H, cada s), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,77 (1H, sa), 7,21-7,37 (5H, m)

[Tabla 6]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
31		Sólido blanco (99-100 °C)	394 (M+H)	1,40-1,80 (13H, m), 2,37 (6H, s), 2,66-2,73 (2H, m), 2,86 y 2,93 (3H, cada s), 3,10-3,20 (2H, m), 3,48 (1H, s), 3,56-3,62 y 4,48-4,53 (1H, cada m), 4,96 y 5,02 (1H, cada s), 5,63 y 5,86 (1H, cada sa)
32		Sólido blanco	490 (M+H)	0,81-0,90 (2H, m), 1,13-1,28 (3H, m), 1,40-1,76 (18H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,85-2,95 (5H, m), 3,45-3,55 y 4,35-4,45 (1H, cada m), 4,96 y 5,02 (2H, cada s), 5,50 y 5,76 (1H, cada sa)
33		Sólido blanco	518 (M+H)	1,38-1,80 (13H, m), 1,88-2,10 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,85-2,97 (5H, m), 3,43-3,55 (2H, m), 3,43-3,55 y 4,40-4,46 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,50 y 5,77 (1H, cada sa), 7,23-7,29 (4H, m)
34		Sólido blanco	450 (M+H)	0,87-0,90 (6H, m), 1,38-1,62 (10H, m), 1,68-1,78 (3H, m), 1,89-2,08 (5H, m), 2,37 (6H, s), 2,85-2,97 (5H, m), 3,43-3,53 y 4,37-4,44 (1H, cada m), 4,96 y 5,02 (2H, cada s), 5,48 y 5,75 (1H, cada sa)
35		Sólido blanco	498 (M+H).	1,38-1,80 (13H, m), 2,37 (6H, s), 2,75-3,20 (5H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,80-3,90 y 4,66-4,72 (1H, cada m), 4,80-5,05 (3H, m), 5,60 y 5,85 (1H, cada sa), 7,39-7,45 (5H, m)
36		Sólido blanco	498 (M+H)	1,40-1,55 (9H, m), 1,63-1,80 (4H, m), 1,90-2,21 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,53-2,66 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 2,87 y 2,94 (3H, cada s), 3,05-3,13 (2H, m), 3,50-3,58 y 4,44-4,50 (1H, cada m), 4,97 y 5,02 (2H, cada s), 5,55 y 5,80 (1H, cada sa), 7,15-7,34 (5H, m)

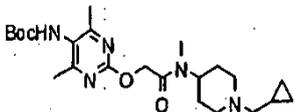
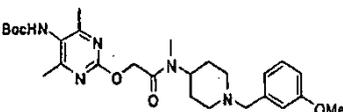
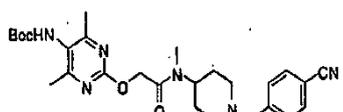
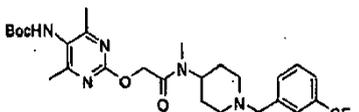
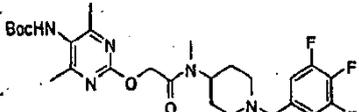
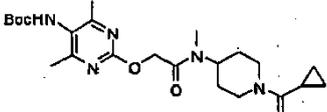
[Tabla 7]

N° comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
37		Material oleoso incoloro	504 (M+H)	1,22-1,85 (23H, m), 2,38 (6H, s), 2,42-2,57 (2H, m), 2,82 y 2,90 (3H, cada s), 3,05-3,11 (1H, m), 3,73-3,83 y 4,62-4,69 (1H, cada m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 4,93-5,05 (2H, m), 5,55 y 5,80 (1H, cada sa)
38		Sólido blanco	436(M+H)	1,40-1,85 (13H, m), 2,11 (3H, s), 2,38 (6H, s), 2,53-2,60 (1H, m), 2,82 y 2,90 (3H, cada s), 3,10-3,17 (1H, m), 3,80-3,95 (1H, m), 3,80-3,95 y 4,62-4,70 (1H, cada m), 4,70-4,76 (1H, m), 4,92-5,03 (2H, m), 5,60 y 5,83 (1H, cada sa)
39		Sólido blanco	534 (M+H)	1,33-1,56 (9H, m), 1,62-1,68 (2H, m), 1,75-2,04 (2H, m), 2,30-2,37 (8H, m), 2,81 y 2,90 (3H, cada s), 3,47-3,57 y 4,31-4,37 (1H, cada m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,90-4,93 (2H, m), 5,50 y 5,76 (1H, cada s a), 7,52-7,63 (3H, m), 7,73-7,79 (2H, m)
40		Sólido blanco	476 (M+H)	1,08-1,28 (5H, m), 1,40-1,55 (9H, m), 1,62-1,90 (9H, m), 2,28-2,37 (9H, m), 2,82-3,01 (5H, m), 3,40-3,50 y 4,37-4,41 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,52 y 5,77 (1H, cada s a)
41		Material amorfo blanco	505 (M+H)	1,41-1,84 (19H, m), 2,37 (6H, s), 2,80-2,91 (5H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,65-3,78 (2H, m), 3,65-3,78 y 4,50-4,60 (1H, cada m), 4,96 y 5,03 (2H, cada s), 5,75 y 5,93 (1H, cada s a)
42		Material oleoso incoloro	498 (M+H)	1,40-1,60 (10H, m), 1,67-1,95 (3H, m), 2,05-2,12 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,37 (6H, s), 2,84-3,03 (5H, m), 3,43 y 3,46 (2H, cada s), 3,47-3,57 y 4,41-4,48 (1H, cada m), 4,95 y 5,02 (2H, cada s), 5,58 y 5,81 (1H, cada s a), 7,13-7,26 (4H, m)

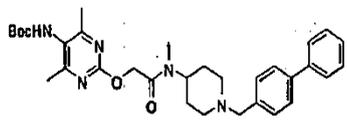
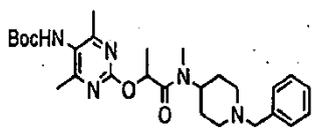
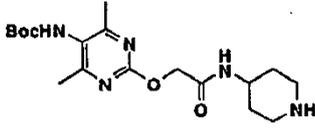
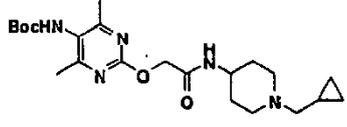
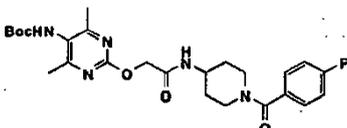
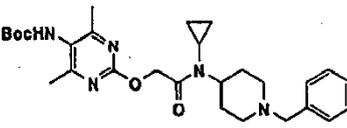
[Tabla 8]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
43		Sólido blanco (107-109 °C)	470 (M+H)	1,40-1,55 (9H, m), 1,70-2,05 (4H, m), 2,38 (6H, s), 2,79-2,94 (5H, m), 3,72-3,80 (2H, m), 3,72-3,80 y 4,55-4,65 (1H, m), 4,99 y 5,06 (2H, cada s), 5,48 y 5,76 (1H, cada s), 6,84 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,22-7,28 (2H, m)
44		Material oleoso amarillo claro	452 (M+H)	1,35-1,63 (11H, m), 1,70-1,85 (2H, m), 1,94-2,11 (2H, m), 2,37 (6H, m), 2,52-2,60 (2H, m), 2,85 y 2,92 (3H, cada s), 2,99-3,09 (2H, m), 3,36 (3H, d.), 3,47-3,52 (2H, m), 3,47-3,52 y 4,39-4,48 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,66 y 5,88 (1H, cada s a)
45		Material amorfo blanco (69-70 °C)	485 (M+H)	1,41-1,61 (10H, m), 1,69-2,13 (5H, m), 2,36 (6H, s), 2,85-2,97 (5H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,49-3,53 y 4,40-4,48 (1H, cada m), 4,94 y 5,00 (2H, cada s), 6,10 y 6,19 (1H, cada s a), 7,23-7,28 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 8,49-8,54 (2H, m)
46		Material amorfo blanco (84-85 °C)	502(M+H)	1,40-2,08 (15H, m), 2,37 (6H, s), 2,85-2,98 (5H, m), 3,44 y 3,48 (2H, cada s), 3,44-3,51 y 4,40-4,47 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,50 y 5,77 (1H, cada s a), 6,97-7,02 (2H, m), 7,24-7,28 (2H, m)
47		Material amorfo blanco (59-60 °C)	478(M+H)	1,40-2,15 (19H, m), 2,37 (6H, s), 2,42-2,52 (2H, m), 2,84 y 2,91 (3H, cada s), 3,04-3,15 (2H, m), 3,46-3,50 y 4,39-4,44 (1H, cada m), 3,71-3,75 (1H, m), 3,85-3,89 (1H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,50 y 5,77 (1H, cada s a)
48		Material oleoso incoloro	471 (M+H)	1,39-1,51 (9H, m), 1,73-1,92 (4H, m), 2,39 (6H, s), 2,85-2,95 (5H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 3,74-3,81 y 4,59-4,65 (1H, cada m), 4,99 y 5,05 (2H, cada s), 5,89 y 5,65 (1H, cada s a), 7,14-7,21 (2H, m), 8,07-8,11 (1H, m), 8,32 (1H, s)

[Tabla 9]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
49		Amarillo claro amorfo	448 (M+H)	0,10 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,85 (1H, m), 1,32-2,10 (6H, m), 1,50 (9H, sa), 2,21-2,30 (2H, m), 2,38 (6H, s), 2,86 y 2,93 (3H, cada s), 3,09-3,23 (2H, m), 3,43-3,57 y 4,44 (1H, cada m), 4,97 y 5,02 (2H, cada s), 5,47 y 5,75 (1H, cada sa)
50		Material oleoso incoloro	514 (M+H)	1,35-1,62 (10H, m), 1,70-2,01 (3H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,86-3,00 (5H, m), 3,46 y 3,50 (2H, cada s), 3,45-3,52 y 4,40-4,46 (1H, cada m), 3,81 (3H, s), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,55 y 5,80 (1H, cada sa), 6,78-6,90 (3H, m), 7,22 (1H, t)
51		Sólido blanco (71-72 °C)	509 (M+H)	1,31-1,50 (9H, m), 1,55-1,95 (4H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,86-2,94 (5H, m), 3,52 y 3,55 (2H, cada s), 3,51-3,57 y 4,40-4,47 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,50 y 5,78 (1H, cada sa), 7,44 (2H, d), 7,61 (2H, d)
52		Material oleoso incoloro	552 (M+H)	1,35-1,52 (9H, m), 1,58-2,00 (4H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,86-2,97 (5H, m), 3,53 y 3,56 (2H, cada s), 3,52-3,58 y 4,40-4,50 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,56 y 5,82 (1H, cada sa), 7,42-7,59 (4H, m)
53		Material oleoso incoloro	538 (M+H)	1,45-1,55 (9H, m), 1,58-1,94 (4H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,83-2,94 (5H, m), 3,40 y 3,42 (2H, cada s), 3,52-3,58 y 4,40-4,49 (1H, cada m), 4,96 y 5,01 (2H, cada s), 5,55 y 5,81 (1H, cada sa), 6,96 (2H, t)
54		Material oleoso incoloro	462 (M+H)	0,75-0,78 (2H, m), 0,95-1,00 (2H, m), 1,40-1,50 (9H, m), 1,60-1,81 (5H, m), 2,38 (6H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 2,83 y 2,90 (3H, cada s), 3,13-3,20 (1H, m), 3,78-3,85 y 4,65-4,75 (2H, cada m), 4,28-4,32 (1H, m), 4,96-5,08 (2H, m), 5,58 y 5,81 (1H, cada sa)

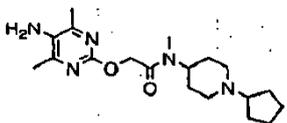
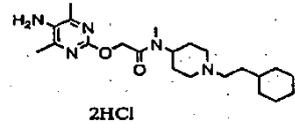
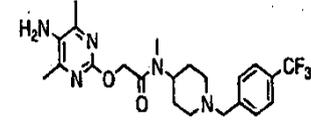
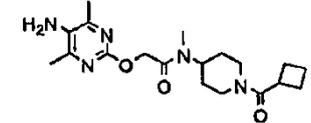
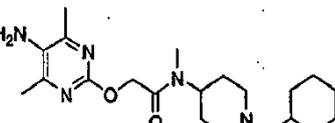
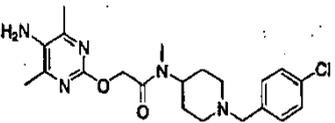
[Tabla10]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
55		Material oleoso incoloro	560 (M+H)	1,41-1,51 (9H, m), 1,58-2,13 (6H, m), 2,37 (6H, s), 2,86-3,04 (5H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,52-3,56 y 4,40-4,50 (1H, cada m), 4,96 y 5,02 (2H, cada s), 5,50 y 5,78 (1H, cada sa), 7,31-7,45 (5H, m), 7,53-7,60 (4H, m)
56		Material amorfo blanco	498 (M+H)	1,29-2,12 (9H, m), 1,49 (9H, sa), 2,33 (6H, s), 2,80-3,04 (2H, m), 2,84 y 3,01 (3H, cada s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,64-3,75 y 4,47 (1H, cada m), 5,38-5,60 (1H, m), 5,72 (1H, sa), 7,20-7,35 (5H, m)
57		Material amorfo blanco	380 (M+H)	1,28-1,60 (11H, m), 1,92 (2H, m), 2,42 (6H, s), 2,69 (2H, m), 3,03-3,12 (2H, m), 3,98 (1H, m), 4,85 (2H, s), 5,85 (1H, sa), 6,55 (1H, da.)
58		Material amorfo blanco		0,09 (2H, m), 0,50 (2H, m), 0,85 (1H, m), 1,35-1,68 (11H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,24 (2H, d), 2,42 (6H, s), 3,01 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,85 (2H, s), 5,82 (1H, sa), 6,50 (1H, da),
59		Material amorfo blanco	502 (M+H)	1,32-1,68 (11H, m), 1,99 (2H, m), 2,43 (6H, s), 2,82-3,22 (2H, m), 3,65-3,87 (1H, m), 4,09-4,21 (1H, m), 4,55-4,75 (1H, m), 4,86 (2H, s), 5,83 (1H, sa), 6,59 (1H, da), 7,10 (2H, m), 7,38-7,45 (2H, m)
60		Material amorfo blanco	510 (M+H)	0,85-0,98 (4H, m), 1,50 (9H, sa), 1,68 (2H, m), 1,97-2,10 (4H, m), 2,35 (6H, s), 2,62 (1H, m), 2,91 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,07 (1H, sa), 5,12 (2H, s), 5,75 (1H, sa), 7,20-7,32 (5H, m)

[Tabla 11]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
61		Material amorfo blanco	469 (M+H)	1,31-2,12 (6H, m), 1,50 y 1,51 (9H, cada s), 2,23 y 2,26 (3H, cada s), 2,80-3,03 (2H, m), 2,86 y 2,90 (3H, cada s), 3,48 (2H, m), 3,52-3,67 y 4,46 (1H, cada m), 4,97 y 5,00 (2H, cada s), 6,27 (1H, sa), 7,19-7,36 (5H, m), 7,60-7,79 (2H, m)
62		Material amorfo amarillo claro	413 (M+H)	1,41-2,19 (6H, m), 2,48 (6H, s), 2,80-3,05 (5H, m), 3,40-3,58 y 4,50 (1H, cada m), 3,51 y 3,56 (2H, cada s), 4,18 y 4,21 (2H, cada d), 6,46-6,61 (1H, m), 7,19-7,38 (5H, m)
63		Material amorfo amarillo claro (82-85 °C)	383 (M+H)	1,48-2,27 (6H, m), 2,28 y 2,29 (6H, cada s), 2,84-3,03 (2H, m), 2,88 y 2,90 (3H, cada s), 3,43-3,65 y 4,51 (1H, cada m), 3,50 y 3,54 (2H, cada s), 4,12 y 4,17 (2H, cada d), 5,57 (1H, m), 7,21-7,39 (5H, m)
64		Sólido blanco(122-127 °C)	427 (M+H)	1,50-2,18 (6H, m), 2,3 (6H, s), 2,81-3,01 (2H, m), 2,85 y 2,94 (3H, cada s), 3,21 (2H, sa), 3,46-3,62 y 4,45 (1H, cada m), 3,53 y 3,56 (2H, cada s), 4,91 y 4,97 (2H, cada s), 5,39-5,71 (1H, sa), 5,87-6,20 (1H, sa), 7,40 (2H, d), 7,76 (2H, d)
65		Cristal blanco (164-166 °C)	384 (M+H)	1,54-2,14 (6H, m), 2,31 (6H, s), 2,83-3,04 (2H, m), 2,85 y 2,93 (3H, cada s), 3,21 (2H, sa), 3,49 y 3,51 (2H, cada s), 3,57 y 4,45 (1H, cada m), 4,90 y 4,96 (2H, cada s), 7,22-7,38 (5H, m)
66		Cristal blanco (Metanol/acetato de etilo) (208-212 °C)	348 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 0,40-0,51 (2H, m), 0,71-0,83 (2H, m), 1,13 (1H, m), 1,87-2,33 (4H, m), 2,33 (6H, cada s), 2,86 y 3,03 (3H, cada s), 3,00-3,25 (4H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,10 y 4,52 (1H, cada m), 5,01 y 5,11 (2H, cada s)

[Tabla 12]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
67		Material amorfo blanco (202-206 °C)	362 (M+H)	1,30-1,46 (2H, m), 1,46-2,09 (12H, m), 2,32 (6H, s), 2,48 (1H, m), 2,85 y 2,93 (3H, cada s), 3,03-3,19 (2H, m), 3,21 (2H, sa), 3,56 y 4,46 (1H, cada m), 4,91 y 4,98 (2H, cada s)
68	 2HCl	Cristal blanco (Éter/metanol) (202-206 °C)	404 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 0,94-1,09 (2H, m), 1,13-1,42 (4H, m), 1,56-1,81 (7H, m), 1,85-2,20 (4H, m), 2,31 (6H, s), 2,84 y 3,01 (3H, cada s), 2,95-3,19 (4H, m), 3,55-3,70 (2H, m), 4,02-4,13 y 4,48 (1H, cada m), 4,97 y 5,06 (2H, cada s)
69		Cristal amarillo claro (Cloruro de metileno) (176-179 °C)	452 (M+H)	1,52-2,16 (6H, m), 2,31 (6H, s), 2,85-3,03 (2H, m), 2,86 y 2,94 (3H; cada s), 3,21 (2H, sa), 3,50-3,64 y 4,46 (1H, cada m), 3,52 y 3,55 (2H, cada s), 4,91 y 4,97 (2H, cada s), 7,44 (2H, d), 7,57 (2H, d)
70		Material amorfo amarillo claro (79-83 °C)	376 (M+H)	1,39-2,22 (8H, m), 2,26-2,42 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,57 (1H, m), 2,80 y 2,89 (3H, cada s), 3,01 (1H, m), 3,15-3,31 y 4,60-4,80 (5H, m), 3,70-3,86 (1H, m), 4,90 y 4,92 (2H, cada s)
71		Sólido blanco (151-152 °C)	390 (M+H)	0,80-0,89 (2H, m), 1,13-1,27 (3H, m), 1,40-1,76 (9H, m), 1,88-1,99 (3H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 2,32 (6H, s), 2,84-2,95 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,45-3,55 y 4,35-4,45 (1H, cada m), 4,91 y 4,97 (2H, cada s)
72		Sólido blanco (60-61 °C)	418 (M+H)	1,56-2,09 (6H, m), 2,31 (6H, s), 2,84-2,96 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,43 y 3,47 (2H, cada s), 3,50-3,60 y 4,41-4,48 (1H, cada m), 4,90 y 4,96 (2H, cada s), 7,22-7,29 (4H, m)

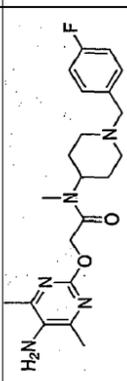
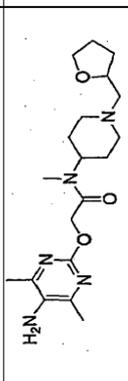
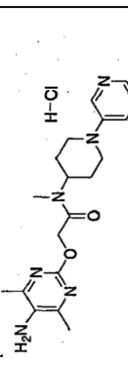
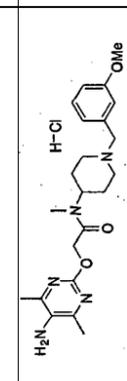
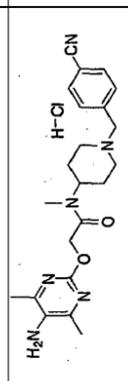
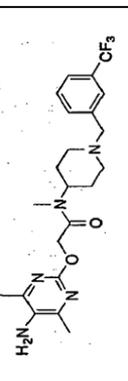
[Tabla 13]

N° comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
73		Sólido blanco (180-181 °C)	350(M+H)	0,87-0,90 (6H, m), 1,52-1,78 (4H, m), 1,88-2,07 (5H, m), 2,31 (6H, s), 2,85-2,96 (5H, m), 3,23 (2H, s), 3,48-3,58 y 4,39-4,46 (1H, cada m), 4,91 y 4,98 (2H, cada s)
74		Sólido blanco (216-217 °C)	398(M+H)	1,54-1,80 (4H, m), 2,32 (6H, s), 2,75-3,00 (4H, m), 3,00-3,25 (3H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 3,80-3,90 y 4,65-4,75 (1H, cada m), 4,82-5,02 (3H, m), 7,39-7,43 (5H, m)
75		Sólido blanco (153-154 °C)	398(M+H)	1,61-2,16 (6H, m), 2,32 (6H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 2,77-2,94 (5H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,22 (2H, s), 3,52-3,60 y 4,44-4,51 (1H, cada m), 4,92 y 4,98 (2H, cada s), 7,18-7,28 (5H, m)
76		Sólido amarillo claro (100-102 °C)	404(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,20-1,99 (14H, m), 2,47 (6H, s), 2,56-2,68 (2H, m), 2,81 y 2,94 (3H, cada s), 3,09-3,25 (1H, m), 3,34 (2H, s), 3,84-3,94 y 4,49-4,53 (1H, cada m), 4,11-4,19 (1H, m), 4,64-4,70 (1H, m), 5,21 y 5,34 (2H, cada s)
77		Sólido blanco (58-60 °C)	336(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,62-1,93 (4H, m), 2,11 y 2,14 (3H, cada s), 2,50 (6H, s), 2,59-2,75 (1H, m), 2,82 y 2,95 (3H, cada s), 3,12-3,28 (1H, m), 3,31 (2H, s), 3,83-3,89 y 4,46-4,54 (1H, cada m), 3,99-4,07 (1H, m), 4,62-4,69 (1H, m), 5,26 y 5,39 (2H, cada s)
78		Material amorfo blanco (231-232 °C)	434(M+H)	1,64-2,03 (4H, m), 2,28-2,37 (8H, m), 2,80 y 2,90 (3H, cada s), 3,22 (2H, s), 3,53-3,63 y 4,32-4,38 (1H, cada m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,88 (2H, s), 7,52-7,63 (3H, m), 7,74-7,76 (2H, d)

[Tabla 14]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
79		Material amorfo blanco (187-188 °C)	376(M+H)	0,88-1,32 (7H, m), 1,56-1,90 (7H, m), 2,25-2,37 (9H, m), 2,85-3,01 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,45-3,55 y 4,38-4,45 (1H, cada m), 4,91 y 4,97 (2H, s)
80		Sólido blanco (200-201 °C)	405(M+H)	1,55-1,85 (10H, m), 2,32 (6H, s), 2,75-2,92 (5H, m), 3,15-3,25 (6H, m), 3,71-3,77 (2H, m), 3,71-3,77 y 4,56-4,60 (1H, cada m), 4,92 y 4,99 (2H, cada s)
81		Material amorfo blanco (144-146 °C)	398(M+H)	1,58-1,90 (4H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,73-2,98 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,42 y 3,45 (2H, cada s), 3,50-3,60 y 4,40-4,50 (1H, cada m), 4,90-4,98 (2H, cada s), 7,15-7,26 (4H, m)
82		Material amorfo blanco (59-61 °C)	370(M+H)	1,71-2,05 (4H, m), 2,33 (6H, s), 2,74-2,95 (5H, m), 3,22 (2H, s), 3,72-3,80 (2H, m), 3,72-3,80 y 4,58-4,64 (1H, cada m), 4,97 y 5,02 (2H, cada s), 6,85 (1H, t), 6,94 (2H, d), 7,23-7,28 (2H, m)
83		Sólido amarillo claro (194-195 °C)	352(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,82-2,21 (4H, m), 2,31 (6H, s), 2,84-3,13 (5H, m), 3,22-3,37 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,55-3,65 (2H, m), 3,67-3,71 (2H, m), 4,02-4,08 y 4,45-4,52 (1H, cada m), 4,97 y 5,02 (2H, cada s)
84		Sólido blanco (142-143 °C)	385(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,86-2,20 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,82 y 3,00 (3H, cada s), 3,12-3,16 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 4,05-4,11 y 4,46-4,52 (1H, cada m), 4,34-4,40 (2H, m), 4,97 y 5,05 (2H, cada s), 7,56-7,59 (1H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 8,66-8,71 (2H, m)

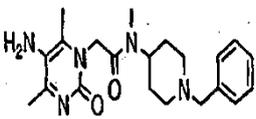
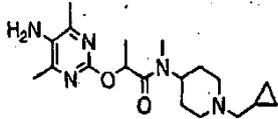
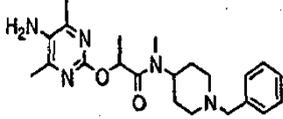
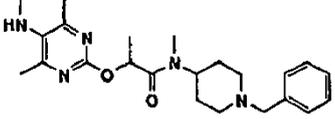
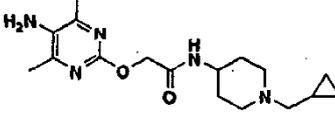
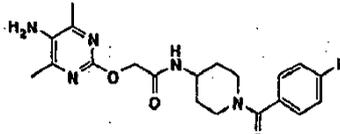
[Tabla 15]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
85		Material amorfo blanco (54-55 °C)	402(M+H)	1,56-2,08 (6H, m), 2,31 (6H, s), 2,84-2,97 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,44 y 3,47 (2H, cada s), 3,50-3,60 y 4,42-4,48 (1H, m), 4,91 y 4,97 (2H, cada s), 6,97-7,01 (2H, m), 7,24-7,28 (2H, m)
86		Material amorfo blanco (158-159 °C)	378(M+H)	1,40-1,62 (3H, m), 1,71-2,15 (7H, m), 2,32 (6H, s), 2,34-2,52 (2H, m), 2,84 y 2,92 (3H, cada s), 3,04-3,11 (2H, m), 3,21 (2H, s), 3,51-3,57 y 4,41-4,49(1H, cada m), 3,71-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 3,98-4,04 (1H, m)
87		Sólido amarillo claro (120-121 °C)	371(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,73-1,99 (4H, m), 2,32 (6H, s), 2,83 y 2,99 (3H, cada s), 3,03-3,11 (2H, m), 4,01-4,04 (2H, m), 4,01-4,04 y 4,52-4,55 (1H, cada m), 4,98 y 5,08 (2H, cada s), 7,67-7,70 (1H, m), 7,94-7,96 (1H, m), 8,03-8,05 (1H, m), 8,35 (1 H, s)
88		Sólido blanco (139-140 °C)	414(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,75-1,90 (2H, m), 2,03-2,20 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,82 y 3,00 (3H, cada s), 3,05-3,20 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,03-4,13 y 4,45-4,55 (1H, cada m), 4,28 (2H, s), 4,96 y 5,05 (2H, cada s), 7,06-7,11 (3H, m), 7,40 (1H, t, J=7,9Hz)
89		Sólido blanco (124-125 °C)	409(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,76-2,14 (4H, m), 2,30 (6H, s), 2,69-3,00 (5H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,88-3,98 y 4,41-4,49 (1H, cada m), 4,08 y 4,16 (2H, cada s), 4,96 y 5,04 (2H, cada s), 7,67 (2H, d, J=8,1Hz), 7,81 (1H, d, J=8,1Hz)
90		Material amorfo blanco (40-50 °C)	452(M+H)	1,59-2,15 (6H, m), 2,31 (6H, s), 2,86-2,96 (5H, m), 3,21 (2H, s), 3,52-3,55 (2H, cada s), 3,52-3,55 y 4,42-4,49 (1H, cada m), 4,91 y 4,97 (2H, cada s), 7,40-7,59 (4H, m)

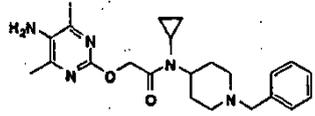
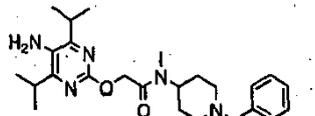
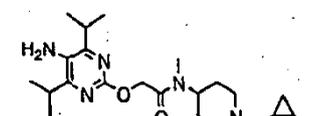
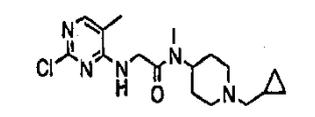
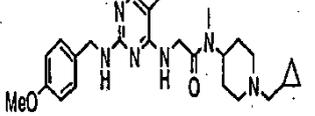
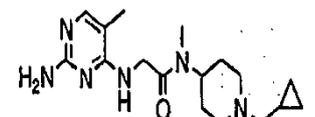
[Tabla 16]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
91		Sólido blanco (146-147 °C)	438 (M+H)	1, 58-2, 15 (6H, m), 2, 31 (6H, s), 2, 84-2, 95 (5H, m), 3, 22 (2H, s), 3, 39 y 3, 42 (2H, cada s), 3, 52-3, 62 y 4, 42-4, 49 (1H, cada m), 4, 91 y 4, 97 (2H, cada s), 6, 93-6, 99 (2H, m)
92		Material amorfo blanco(85-86 °C)	362 (M+H)	0, 74-0, 77 (2H, m), 0, 94-1, 02 (2H, m), 1, 54-1, 78 (5H, m), 2, 33 (6H, s), 2, 57-2, 65 (1H, m), 2, 82 y 2, 91 (3H, cada s), 3, 05-3, 23 (3H, m), 3, 80-3, 90 y 4, 28-4, 31 (1 H, cada m), 4, 66-4, 73 (2H, m), 4, 91-5, 00 (2H, m)
93		Sólido blanco (229-230 °C)	460 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1, 85-2, 15 (4H, m), 2, 30 (6H, s), 2, 82 y 3, 00 (3H, cada s), 3, 12-3, 14 (2H, m), 3, 52-3, 61 (2H, m), 4, 00-4, 10 y 4, 45-4, 55 (1H, cada m), 4, 34 (2H, s), 4, 97 y 5, 05 (2H, cada s), 7, 38 (1H, t), 7, 47 (2H, dd), 7, 59 (2H, d), 7, 65 (2H, d), 7, 76 (2H, d)
94		Material amorfo blanco(161-163 °C)	294 (M+H)	1, 53-1, 83 (4H, m), 2, 32 (6H, s), 2, 70 (2H, m), 2, 86 y 2, 94 (3H, cada s), 3, 10-3, 28 (4H, m), 3, 64 y 4, 53 (1H, cada m), 4, 91 y 4, 99 (2H, cada s)
95		Material amorfo blanco (65-70 °C)	369 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1, 69-2, 11 (4H, m), 2, 37(6H, s), 2, 48-2, 73 (2H, m), 2, 83 y 2, 99(3H, cada s), 3, 18-3, 46(2H, m), 3, 78-3, 90 y 4, 35-4, 47(1H, cada m), 3, 85 y 3, 93(2H, cada s), 5, 07 y 5, 15(2H, cada s), 6, 87(1H, s), 7, 41(5H, m)
96		Sólido blanco (170-173 °C)	437 (M+H)	(DMSO) 1, 55-1, 71 (2H, m), 1, 81-2, 09 y 2, 23-2, 37 (4H, m), 2, 30 (6H, s), 2, 62-3, 07 (2H, m), 2, 70 y 2, 87 (3H, cada s), 3, 73-3, 93 y 4, 08-4, 47 (3H, m), 4, 97 y 5, 07 (2H, cada s), 6, 08 (2H, s), 6, 87 (1H, s), 7, 70 (2H, m), 7, 84 (2H, m)

[Tabla 17]

N° comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
97		Material amorfo amarillo claro (97-102 °C)	384 (M+H)	1,53-2,42 (6H, m), 2,23 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,75-3,05 (4H, m), 2,87 y 2,98 (3H, cada s), 3,49 y 3,53 (2H, cada s), 3,52-3,68 y 4,32-4,47 (1 H, cada m), 4,89 y 4,95 (2H, cada s), 7,22-7,38 (5H, m)
98		Material amorfo blanco (139-144 °C)	362 (M+H)	0,10 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,85 (1H, m), 1,20-2,12 (6H, m), 1,56 (3H, d), 2,18-2,37 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,84 y 3,03 (3H, cada s), 3,05-3,23 (4H, m), 3,70-3,83 y 4,48 (1H, cada m), 5,38 y 5,52 (1H, cada c)
99		Material amorfo blanco (181-185 °C)	398 (M+H)	1,48-2,13 (6H, m), 1,54 y 1,55 (3H, cada d), 2,27 (6H, s), 2,84 y 3,03 (3H, cada s), 2,88-3,08 (2H, m), 3,17 (2H, sa), 3,48 y 3,52 (2H, cada s), 3,76 y 4,49 (1H, cada m), 5,36 y 5,51 (1H, cada c), 7,20-7,39 (5H, m)
100		Material amorfo amarillo claro	412 (M+H)	1,50-2,26 (6H, m), 1,54 y 1,55 (3H, cada d), 2,35 (6H, s), 2,66 (3H, s), 2,82-3,09 (2H, m), 2,84 y 3,04 (3H, cada s), 3,40-3,60 (2H, m), 3,75 y 4,50 (1H, cada m), 5,37 y 5,53 (1H, cada c), 7,19-7,40 (5H, m)
101		Material amorfo blanco (179-181 °C)	334 (M+H)	0,06-0,12 (2H, m), 0,48-0,55 (2H, m), 0,86 (1H, m), 1,43-1,55 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,23 (2H, d), 2,36 (6H, s), 2,95-3,04 (2H, m), 3,30 (2H, sa), 3,81-3,93 (1H, m), 4,79 (2H, s), 6,51 (1H, da),
102		Material amorfo blanco	402 (M+H)	1,29-1,55 (2H, m), 1,88-2,11 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,81-3,22 (2H, m), 3,32 (2H, sa), 3,62-3,87 (1H, m), 4,09-4,21 (1H, m), 4,53-4,72 (1H, m), 4,80 (2H, s), 6,62 (1H, da), 7,10 (2H, m), 7,40 (2H, m)

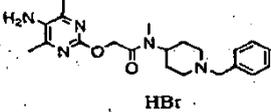
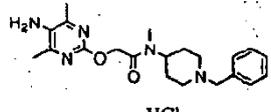
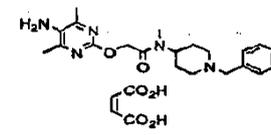
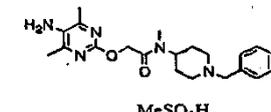
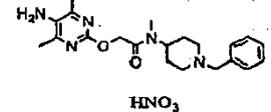
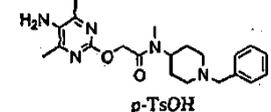
[Tabla 18]

N° comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
103		Material amorfo blanco (137-140 °C)	410 (M+H)	0,88-0,95 (4H, m), 1,68 (2H, m), 2,42 (4H, m), 2,34 (6H, s), 2,62 (1H, m), 2,91 (2H, m), 3,18 (2H, sa), 3,48 (2H, s), 4,10 (1H, m), 5,07 (2H, s), 7,20-7,35 (5H, m)
104		Material amorfo blanco	440 (M+H)	1,23 (12H, d), 1,49-2,19 (6H, m), 2,80-3,05 (4H, m), 2,83 y 2,93 (3H, cada s), 3,26 (2H, sa), 3,45-3,69 y 4,40-4,55 (1H, cada m), 3,51 y 3,53 (2H, cada s), 4,91 y 4,96 (2H, cada s), 7,19-7,38 (5H, m)
105		Material amorfo blanco	404 (M+H)	0,07-0,13 (2H, m), 0,50-0,60 (2H, m), 0,80-0,94 (1H, m), 1,24 (12H, d), 1,52-2,48 (8H, m), 2,83y 2,95 (3H, cada s), 2,98 (2H, m), 3,12-3,38 (4H, m), 3,58-3,70 y 4,47 (1H, cada m), 4,92 y 4,97 (2H, cada s)
106		Material amorfo amarillo claro	352 (M+H)	0,24-0,46 (2H, m), 0,64-0,82 (2H, m), 1,10-1,31 (1H, m), 1,40-1,84 (6H, m), 2,09 y 2,10 (3H, cada s), 2,43-2,83 (2H, m), 2,98 y 3,02 (3H, cada s), 3,36-3,78 y 4,60-4,76 (3H, m), 4,23 (2H, d), 6,05-6,15 y 6,28-6,37 (1H, cada sa), 7,85 (1H, s)
107		Material amorfo blanco	453 (M+H)	0,09-0,22 (2H, m), 0,52-0,62 (2H, m), 0,82-0,98 (1H, m), 1,60-2,39 (8H, m), 1,98 (3H, s), 2,89 y 2,92 (3H, cada s), 3,18-3,28 (2H, m), 3,40-3,51 y 4,45-4,60 (1H, cada m), 3,79 (3H, s), 4,11 y 4,16 (2H, cada d), 4,51 (2H, d), 5,92-6,05 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,20-7,33 (2H, m), 7,57 y 7,59 (1H, cada s)
108		Material amorfo blanco (186-189 °C)	333 (M+H)	0,12 (2H, m), 0,54 (2H, m), 0,82-0,92 (1H, m), 1,60-2,18 (6H, m), 1,99 (3H, s), 2,27 y 2,30 (2H, cada d), 2,92 y 2,93 (3H, cada s), 3,19 (2H, m), 3,42-3,59 y 4,42-4,55 (1H, cada m), 4,15 y 4,19 (2H, cada d), 4,65-4,74 (2H, m), 5,82-5,97 (1H, m), 7,61 (1H, s)

[Tabla 19]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
109		Material amorfo blanco (154-156 °C)	388 (M+H)	1,50-2,23 (6H, m), 2,08 (3H, d), 2,90-3,13 (2H, m), 2,93 (3H, s), 3,46-3,62 y 4,48 (3H, m), 4,19 y 4,22 (2H, cada d), 6,23 y 6,33 (1H, cada sa), 7,21-7,38 (5H, m), 7,84 (1H, s)
110		Material amorfo blanco	489 (M+H)	1,49-2,17 (6H, m), 1,98 (3H, s), 2,77-3,03 (2H, m), 2,86 y 2,90 (3H, cada s), 3,40-3,54 y 4,40-4,53 (5H, m), 3,79 (3H, s), 4,02-4,19 (2H, m), 5,25 (1H, sa), 5,81 (1H, m), 6,75-6,90 (2H, m), 7,12-7,35 (7H, m), 7,63 (1H, m)
111		Sólido blanco	369 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,58-2,00 (4H, m), 2,04 (3H, d), 2,20-2,33 (2H, m), 2,86 y 2,97 (3H, cada s), 3,07 (2H, m), 3,62 y 3,65 (2H, cada s), 3,72 y 4,30-4,45 (1H, cada m), 4,33 y 4,41 (2H, cada s), 6,25 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,46 (1H, d)
112		Material amorfo blanco	417 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,72 (6H, s), 1,81-2,10 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,82 (3H, s), 3,00-3,18 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 4,26 (2H, sa), 4,93 (1H, m), 6,25 (2H, s), 7,48 (5H, sa), 8,27 (1H, d)
113		Material amorfo blanco (159-161 °C)	384 (M+H)	1,53-2,20 (6H, m), 2,34 (6H, s), 2,90 y 2,91 (3H, cada s), 2,98 (2H, m), 3,47-3,62 y 4,51 (1H, cada m), 3,52 (2H, sa), 4,38 (2H, s), 4,75 (2H, sa), 7,23-7,37 (5H, m)
114		Sólido blanco (247-250 °C)	374 (M+H)	(DMSO) 1,39-1,85 (4H, m), 1,90-2,12 (2H, m), 2,72 y 2,85 (3H, cada s), 2,87 (2H, m), 3,45 y 3,48 (2H, cada s), 3,60 y 4,18 (1H, cada m), 4,48 y 4,55 (2H, cada s), 7,20-7,38 (5H, m), 7,40 (1H, sa), 7,62 (1H, sa), 7,78 y 7,80 (1H, cada d)

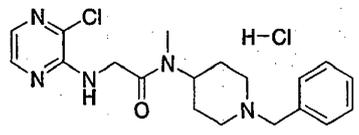
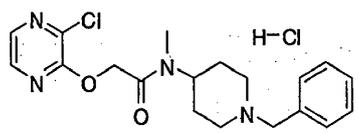
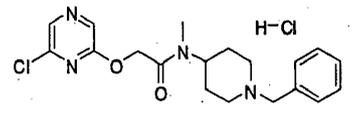
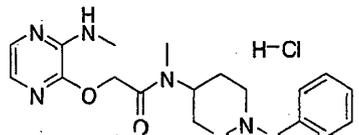
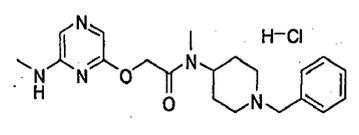
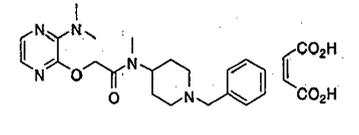
[Tabla 20]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
115	 HBr	Cristal blanco (220-223 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,53-2,27 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,67 y 2,85 (3H, cada s), 3,10 (2H, m), 3,25-3,53 (2H, m), 3,94 y 4,49 (3H, m), 4,30 (2H, s), 4,82 y 4,92 (2H, cada s), 7,41-7,66 (5H, m), 9,29-9,80 (1H, m)
116	 HCl	Cristal amarillo claro (215-217 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,55-1,82 (2H, m), 2,12-2,40 (2H, m), 2,21 (6H, s), 2,68 y 2,86 (3H, cada s), 2,97-3,11 (2H, m), 3,26-3,48 (2H, m), 3,95 y 4,40-4,60 (3H, m), 4,25 (2H, m), 4,81 y 4,91 (2H, cada s), 7,41-7,71 (5H, m), 10,76-11,01 (1H, m)
117	 CO <sub>2</sub> H	Cristal blanco (169-172 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,55-2,08 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,67 y 2,84 (3H, cada s), 3,02 (2H, m), 3,31 (2H, m), 3,90 y 4,30-4,62 (3H, m), 4,21 (2H, sa), 4,82 y 4,92 (2H, cada s), 6,04 (2H, s), 7,47 (5H, sa)
118	 MeSO <sub>3</sub> H	Cristal blanco (218-221 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,61-2,10 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,31 (3H, s), 2,67 y 2,84 (3H, cada s), 3,02-3,18 (2H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 3,95 y 4,41 (1H, cada m), 4,29 (2H, m), 4,49 (2H, sa), 4,82 y 4,92 (2H, cada s), 7,49 (5H, m), 9,15-9,40 (1H, m)
119	 HNO <sub>3</sub>	Cristal blanco (216-220 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,62-2,09 (4H, m), 2,20 (6H, s), 2,66 y 2,84 (3H, cada s), 3,02-3,19 (2H, m), 3,28-3,52 (2H, m), 3,95 y 4,42 (1H, cada m), 4,30 (2H, m), 4,52 (2H, sa), 4,82 y 4,93 (2H, cada s), 7,42-7,63 (5H, m), 9,12-9,79 (1H, m)
120	 p-TsOH	Cristal blanco (190-193 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,63-2,11 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,66 y 2,84 (3H, cada s), 3,02-3,18 (2H, m), 3,26-3,51 (2H, m), 3,95 y 4,36-4,58 (1H, cada m), 4,29 (2H, m), 4,49 (2H, sa), 4,82 y 4,92 (2H, cada s), 7,11 (2H, d), 7,45-7,62 (7H, m), 9,12-9,76 (1H, m)

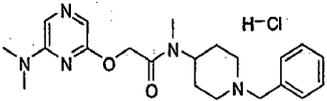
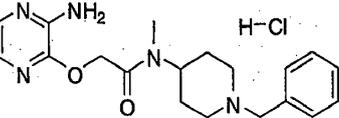
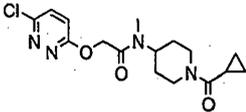
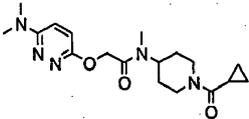
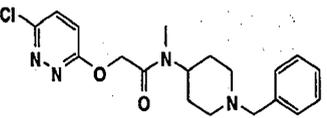
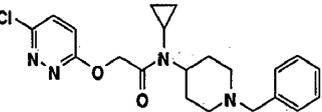
[Tabla 21]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
121		Cristal blanco (231-234 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,07 (3H, t), 1,61-2,15 (4H, m), 2,20 (6H, s), 2,40 (2H, c), 2,67 y 2,85 (3H, cada s), 3,01-3,18 (2H, m), 3,29-3,52 (2H, m), 3,95 y 4,42 (1H, cada m), 4,29 (2H, m), 4,50 (2H, sa), 4,82 y 4,93 (2H, cada s), 7,49 (5H, m), 9,26-9,79 (1H, m)
122		Cristal blanco (228-228 °C)	384 (M+H)	(DMSO) 1,60-2,11 (4H, m), 2,21 (6H, s), 2,66 y 2,83 (3H, cada s), 3,01-3,19 (2H, m), 3,28-3,51 (2H, m), 3,94 y 4,42 (1H, cada m), 4,30 (2H, m), 4,50 (2H, sa), 4,82 y 4,93 (2H, cada s), 7,27-7,37 (3H, m), 7,49 (5H, sa), 7,57-7,65 (2H, m), 9,15-9,76 (1H, m)
123		Material amorfo amarillo claro (59-63 °C)	398 (M+H)	1,52-2,20 (6H, m), 2,24 (3H, s), 2,90-3,07 (2H, m), 2,94 y 2,95 (3H, cada s), 3,49-3,62 y 4,49 (1H, cada m), 3,52 y 3,56 (2H, cada s), 4,27 y 4,30 (2H, cada d), 6,40 y 6,48 (1H, cada sa), 7,22-7,41 (5H, m), 8,03 (1 H, sa), 8,94 y 8,96 (1H, cada d)
124		Cristal amarillo claro (clorhidrato) (agua/ isopropanol) (190-193 °C)	369 (M+H)	(DMSO) 1,55-1,90 (2H, m), 2,01-2,36 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,67 y 2,83 (3H, cada s), 2,99 (2H, m), 3,21-3,44 (2H, m), 3,90-4,02 y 4,43 (1H, cada m), 4,22 (2H, m), 4,67-5,18 (2H, sa), 4,88 y 4,94 (2H, cada s), 6,87 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,38-7,50 (3H, m), 7,53-7,69 (2H, m)
125		Sólido blanco (185-188 °C)	374 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,85-2,20 (4H, m), 2,86 y 2,95 (3H, cada s), 3,12 (2H, m), 3,46-3,60 (2H, m), 3,98 y 4,52 (1H, cada m), 4,29 (2H, sa), 4,97 y 5,05 (2H, cada s), 7,50 (6H, m), 8,16 (1H, m), 8,21 (1H, m)
126		Sólido blanco	338 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 0,26-0,35 (2H, m), 0,64-0,73 (2H, m), 1,03 (1 H, m), 1,78-2,12 (4H, m), 2,56-2,78 (4H, m), 2,89 y 2,97 (3H, cada s), 3,40-3,55 (2H, m), 3,82 y 4,48 (1H, cada m), 4,98 y 5,03 (2H, cada s), 7,51-7,58 (1H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 8,22-8,26 (1H, m)

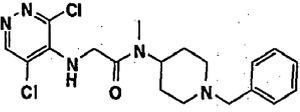
[Tabla 22]

N° comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
127		Material amorfo blanco (78-83 °C)	374 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,79-2,10 (4H, m), 2,68-2,98 (5H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,90-4,49 (5H, m), 7,38-7,57 (6H, m), 7,92-7,94 (1H, m)
128		Sólido blanco (85-86 °C)	375 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,81-2,12 (4H, m), 2,83-2,98 (5H, m), 3,34-3,47 (2H, m), 3,90-3,93 y 4,40-4,44 (1H, cada m), 4,08-4,15 (2H, m), 5,20 y 5,27 (2H, cada s), 7,46-7,63 (5H, m), 7,97-8,03 (2H, m)
129		Sólido blanco (90-91 °C)	375 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,83-2,13 (4H, m), 2,85-3,00 (5H, m), 3,44-3,47 (2H, m), 3,92-3,98 y 4,45-4,53 (1H, cada m), 4,15 y 4,19 (2H, cada s), 5,13 y 5,22 (2H, cada s), 7,45-7,50 (5H, m), 8,22 (1H, s), 8,28 (1H, s)
130		Sólido blanco (79-81 °C)	370 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,84-2,10 (4H, m), 2,85-3,03 (8H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,95-4,00 y 4,48-4,58 (1H, cada m), 4,18 y 4,22 (2H, cada s), 5,08 y 5,17 (2H, cada s), 7,14 (1H, d), 7,48-7,49 (6H, m)
131		Sólido blanco (96-98 °C)	370 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,87-2,14 (4H, m), 2,83-3,00 (6H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,54-3,58 (2H, m), 4,05-4,12 y 4,48-4,55 (1H, cada m), 4,32 y 4,34 (2H, cada s), 5,05 y 5,14 (2H, cada s), 7,34 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,50-7,53 (5H, m)
132		Sólido blanco	384 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,77-2,10 (4H, m), 2,69-2,98 (5H, m), 3,11(6H, s), 3,29-3,41 (2H, m), 3,85-3,90 y 4,40-4,47 (1H, cada m), 3,96 y 4,06 (2H, cada s), 5,10 y 5,19 (2H, cada s), 6,70 (2H, s), 7,32 (1H, d.), 7,43-7,49 (5H, m), 7,62 (1H, d)

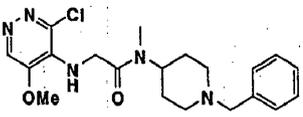
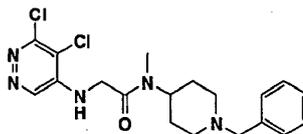
[Tabla 23]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(†)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
133		Sólido blanco	384(M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,85-2,16 (4H, m), 2,82-2,97 (3H, m), 3,09-3,18 (8H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 4,05-4,15 y 4,49-4,60 (1H, cada m), 4,23-4,38 (2H, m), 5,13 y 5,23 (2H, cada s), 7,49-7,63 (7H, m)
134		Sólido blanco (97-98 °C)	356 (M+H)	(CD <sub>3</sub> OD) 1,92-2,21 (4H, m), 2,86 y 2,98 (3H, cada s), 3,12-3,25 (2H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 4,02-4,12 y 4,51-4,59 (1H, cada m), 4,31 (2H, s), 5,10 y 5,20 (2H, cada s), 7,24 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,50-7,52 (5H, m)
135		Material amorfo blanco (147-149 °C)	353 (M+H)	0,71-0,84(2H, m), 0,92-1,05(2H, m), 1,50-2,00 (5H, m), 2,62(1H, m), 2,85 y 2,90(3H, cada s), 3,16(1H, m), 3,68-3,81 y 4,67(1H, cada m), 4,25-4,42(1H, m), 4,62-4,85(1H, m), 5,14 y 5,23(2H, cada s), 7,16(1H, d), 7,42(1H, d)
136		Material amorfo amarillo claro (51-55 °C)	362 (M+H)	0,72-0,83(2H, m), 0,93-1,03(2H, m), 1,51-1,89(5H, m), 2,50-2,69(1H, m), 2,86(3H, s), 3,07-3,25(1H, m), 3,10 y 3,11(6H, cada s), 3,68-3,80 y 4,66-4,82(2H, m), 4,24-4,40(1H, m), 5,03-5,21 (2H, m), 6,94(1H, d), 7,02(1H, d)
137		Material amorfo blanco (97-100 °C)	375 (M+H)	1,55-1,82(4H, m), 1,89-2,12 (2H, m), 2,85-3,06(2H, m), 2,87 y 2,91(3H, cada s), 3,44 y 4,43(1H, cada m), 3,49 y 3,53 (2H, cada s), 5,17 y 5,22(2H, cada s), 7,14(1H, d), 7,21-7,38(5H, m), 7,40(1H, d)
138		Material amorfo blanco (177-178 °C)	401 (M+H)	0,95 (4H, m), 1,71 (2H, m), 2,03 (4H, m), 2,63 (1H, m), 2,92 (2H, m), 3,49 (2H, s), 4,04 (1H, m), 5,34 (2H, s), 7,12 (1H, d), 7,21-7,35 (5H, m), 7,39 (1H, d)

[Tabla 24]

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(†)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
139		Material amorfo blanco	408 (M+H)	1,54-2,18 (6H, m), 2,88 y 2,95 (3H, cada s), 2,92-3,06 (2H, m), 3,34 y 4,45-4,55 (1H, cada m), 3,51 y 3,54 (2H, cada s), 4,47 y 4,50 (2H, cada d), 6,80-6,90 (1H, m), 7,22-7,38 (5H, m), 8,63 y 8,64 (1H, cada s)

(continuación)

Nº comp.	Estructura química	Propiedades (pf)	EM(+)	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> )
140		Material amorfo blanco	404 (M+H)	1,56-2,18 (6H, m), 2,87 y 2,93 (3H, cada s), 2,91-3,08 (2H, m), 3,35 y 4,43-4,55 (1H, cada m), 3,52 (2H, m), 4,13 y 4,14 (3H, cada s), 4,42 y 4,47 (2H, cada d), 6,26-6,34 (1H, m), 7,22-7,39 (5H, m), 8,41 y 8,42 (1H, cada s)
141		Material amorfo blanco (179-183 °C)	408 (M+H)	1,55-2,18 (6H, m), 2,93 y 2,97 (3H, cada s), 2,95-3,09 (2H, m), 3,38 y 4,50 (1H, cada m), 3,52 y 3,57 (2H, cada s), 4,01 y 4,05 (2H, cada d), 6,46-6,56 (1H, m), 7,25-7,38 (5H, m), 8,47 y 8,48 (1H, cada s)

En los derivados de anillo aromáticos de seis miembros que contienen nitrógeno representados por la fórmula (I) se evaluaron diferentes actividades en las siguientes pruebas 1 a 7:

- 5 Prueba 1: Capacidad para estimular el crecimiento de los axones  
 Prueba 2: Capacidad para estimular la angiogénesis  
 Prueba 3: Capacidad para promover el crecimiento de las neuritas de neuronas de la médula espinal  
 Prueba 4: Evaluación de la angiogénesis en un modelo de extremidad inferior isquémica en ratones (isquemia crítica de las extremidades)
- 10 Prueba 5: Capacidad para mejorar las funciones cardíacas en un modelo de infarto de miocardio en ratas  
 Prueba 6: Capacidad para mejorar las funciones en un modelo de rata de microesferas (microembolia)  
 Prueba 7: Capacidad para mejorar las funciones en un modelo de lesión de la médula espinal en ratas

Los procedimientos específicos para la evaluación se describen a continuación.

#### Ejemplo de ensayo 1: Capacidad para estimular el crecimiento de los axones

- 15 De acuerdo con el procedimiento de M. P. Mattson [M. P. Mattson, Brain Res. Rev., 13, 179, (1988)], la región del hipocampo se aisló a partir de embriones de 18 días de ratas Wistar hembras y las neuronas se dispersaron usando el sistema de disociación con papaína. Las neuronas del hipocampo se suspendieron en 5 % de suero Nu + suplemento B27 + medio Neurobasal a  $5 \times 10^4$  células/pocillo/2 ml. 2 ml de la suspensión de células se inocularon en una placa de 36φ revestida con poli-D-lisina y las neuronas se incubaron a 37 °C en un incubadora al 5 % de CO<sub>2</sub>.
- 20 En el día 3 del periodo de incubación, 1 ml del medio de cultivo se reemplazó con 1 ml de 5 % de suero Un + suplemento B27 + medio Neurobasal que contiene AraC 2 mM. Cada compuesto de ensayo se añadió al cultivo en el día 3 y el día 7 del periodo de incubación. El día 9, las células fueron fijadas en una solución de paraformaldehído al 4 %. Los axones de los nervios de las células fijadas se tiñeron con el anticuerpo policlonal anti-crecimiento asociada a la proteína 43 de conejo y las células teñidas se cuantificaron utilizando software de cuantificación del crecimiento de las neuronas Kurabo.
- 25

La capacidad (%) de cada compuesto de ensayo para estimular el crecimiento axonal se calculó a partir de la siguiente ecuación:

La capacidad para estimular el sobrecrecimiento axonal (%) = [(medición con un compuesto de interés)/(medición del control)] x 100

- 30 Los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 25 se usaron como compuestos de ensayo y se añadieron cada uno a concentraciones de 3 μM y 0,3 μM.

- Los resultados se muestran en la Tabla 25. Aunque las mediciones mostradas en la Tabla 25 se muestran sobre todo para la concentración de 3 μM, las mediciones obtenidas para la concentración de 0,3 μM se muestran para los compuestos que dieron 120 (un valor que indica un efecto significativo) o una medición superior sólo a la concentración de 0,3 μM o compuestos que dieron una medida significativamente mayor a 0,3 μM que a 3 μM.
- 35

Dado que el bFGF da una medición de aproximadamente 120 en esta prueba, 120 se utiliza como el umbral para determinar si un compuesto dado tiene la capacidad de estimular el crecimiento axonal.

ES 2 566 327 T3

[Tabla 25]

Nº de Compuesto	Estimulación del crecimiento axonal (%) (conc. ce comp.= 3 µM)
63*	186
64*	120 (compuesto conc.= 0,3 µM)
65*	134
69*	172 compuesto conc.= 0,3 µM)
71	140
72*	141
73	131
74*	159
75*	125
76	123
77	135
78*	130
79	123
80	129
81*	115
82*	154
85*	140
88*	142 (compuesto conc.= 0,3 µM)
91*	150
92	127
93*	143
94	122
95*	201
97*	127
98	130
100*	128
101	193
102*	233
104*	134 (compuesto conc.= 0,3 µM)
108*	122
109*	159
111*	118 (compuesto conc.= 0,3 µM)
112*	126
113*	144
114*	183
123*	131
125*	173 (compuesto conc.= 0,3 µM)
126*	167
128*	156
129*	147
130*	143
135*	131
136*	133

(continuación)

Nº de Compuesto	Estimulación del crecimiento axonal (%) (conc. ce comp.= 3 µM)
138*	151
139*	143
140*	128 (compuesto conc.= 0,3 µM)
*para referencia o comparación.	

5 Como se puede ver en la Tabla 25, cada uno de los compuestos de ejemplo de la presente invención mostraron aproximadamente 120 (un valor que indica un efecto significativo) o una medición más alta, lo que indica una capacidad significativa para estimular el crecimiento axonal.

**Ejemplo de ensayo 2: Capacidad para estimular la angiogénesis**

10 El uso de un kit de ensayo de la angiogénesis que contiene una mezcla de células endoteliales vasculares y fibroblastos humanos [KZ-1000; Kurabo] se evaluó la capacidad de los compuestos de ensayo para estimular la angiogénesis. Cada compuesto de ensayo se añadió los días 1, 4 y 7 del período de incubación. El día 9, las células se inmunotñieron con CD31 y se fotografiaron. Las células control se cultivaron en las mismas condiciones, pero sin la adición de un compuesto de ensayo y se fotografiaron.

La longitud del lumen del vaso sanguíneo se cuantificó a partir de las imágenes obtenidas utilizando un software de cuantificación de la angiogénesis. La capacidad (%) de cada compuesto de ensayo para estimular la angiogénesis se calculó a partir de la siguiente ecuación:

15 La capacidad para estimular la angiogénesis (%)=  $\frac{\text{medición con un compuesto de interés}}{\text{medición del control}} \times 100$

Los compuestos de ejemplo que se muestran en la Tabla 26 se utilizaron como compuestos de ensayo.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 26. Aunque las mediciones mostradas en la Tabla 26 se muestran sobre todo para la concentración de 3 µM, las mediciones obtenidas para la concentración de 0,3 µM se muestran para los compuestos que dieron 120 (un valor que indica un efecto significativo) o una medición superior sólo a la concentración de 0,3 µM o compuestos que dieron una medida significativamente mayor a 0,3 µM que a 3 µM.

Dado que el bFGF da una medición de aproximadamente 120 en esta prueba, 120 se utiliza como el umbral para determinar si un compuesto dado tiene la capacidad de estimular la angiogénesis.

[Tabla 26]

Nº de Compuesto	Estimulación de la angiogénesis (%) (conc. ce comp.= 3 µM)
64*	177
65*	170
69*	161 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
71*	126
72*	142
73	139
74*	136
75*	150
76	149
77	149
78*	144
79	133
80	116 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
81*	126
82*	130
85*	123
88*	122

(continuación)

Nº de Compuesto	Estimulación de la angiogénesis (%) (conc. ce comp.= 3 µM)
91*	124
92	153
93*	138
95*	133
97*	134
98	129 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
100*	116 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
108*	114 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
109*	124
111*	121
114*	125
123*	132
128*	115 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
130*	118 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
135*	140
136*	110 (conc. del compuesto = 0,3 µM)
*para referencia o comparación.	

5 Como se puede ver en la Tabla 26, cada uno de los compuestos de ejemplo de la presente invención mostraron aproximadamente 120 (un valor que indica un efecto significativo) o una medición más alta, lo que indica una capacidad significativa para estimular la angiogénesis.

### Ejemplo de ensayo 3: Capacidad para promover el crecimiento de las neuritas de neuronas de la médula espinal

10 De acuerdo con el procedimiento de Martin G. Hanson Jr. [J. Neurosci., 1998 septiembre 15, 18(18); 7361-71, la región de la médula espinal se aisló a partir de embriones de 15 días de ratas Wistar hembras y las células se dispersaron usando el sistema de disociación con papaína. Las neuronas se recogieron usando gradiente de densidad en metrizamida al 6,8 % y se suspendieron en 2 % de FBS + medio Leibovitz-15 de manera que la densidad de las células será de  $2 \times 10^3$  células/pocillo/200 µl. 200µl de la suspensión celular se inocularon en una placa de 96 pocillos revestidos con poli-D-lisina/laminina y la placa se incubó en una incubadora a 37 °C. Los compuestos de ensayo se añadieron 1 hora después de la siembra de las células.

15 El día 3 del periodo de incubación, las neuronas se tiñeron con calceína-AM y las longitudes de las neuritas se determinaron utilizando IN Cell Analyzer (GE Healthcare Bioscience).

La capacidad (%) de cada compuesto de ensayo para estimular el crecimiento de las neuritas se calculó a partir de la siguiente ecuación:

20 La capacidad para estimular el sobrecrecimiento neurítico (%)= [(medición con un compuesto de interés)/(medición del control)] x 100

Los compuestos de ejemplo 65, 71, 74, 92, 130 y 135 se usaron como compuestos de ensayo y cada uno se añadió a una concentración de 0,1 µM.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 27. bFGF da una medición de aproximadamente 130 en esta prueba. En la Tabla 16, un valor de 120 se utiliza como el umbral para indicar que un compuesto dado exhibe un efecto significativo.

[Tabla 27]

Nº de Compuesto	Estimulación del crecimiento de neuritas en la médula espinal (%) (conc. ce comp.= 0,1 µM)
65*	135
71	139
74*	125
92	120
130*	128
135*	121
* para referencia o comparación	

5 Como se puede ver en la Tabla 27, cada uno de los compuestos de ejemplo de la presente invención mostraron aproximadamente 120 (un valor que indica un efecto significativo) o una medición más alta, lo que indica una capacidad significativa para estimular el crecimiento de neuritas de las neuronas de la médula espinal.

**Ejemplo de ensayo 4: Evaluación de la angiogénesis en un modelo de isquemia de las extremidades inferiores (isquemia crítica de las extremidades) en ratones (prueba *in vivo*)**

De acuerdo con el procedimiento de Ichiro Masaki [Circ Res.90, 966-973 (2002)], la arteria femoral izquierda de ratones Balb / c se escindió para establecer un modelo de isquemia crítica de las extremidades (n = 29 a 30).

10 Los compuestos de ensayo utilizados fueron los compuestos de ejemplo 65, 92, 114, 130, 135 y 136, cada uno de los cuales se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 0,1 mg/kg o 1,0 mg/kg durante 10 días a partir del día de la escisión de la arteria femoral. Una vez que se observó necrosis en el miembro inferior de un animal, la observación del individuo se detuvo y la tasa de supervivencia del miembro inferior se controló con el tiempo.

15 Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 6, de las que en las figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6 se muestran los resultados de los compuestos de ejemplo 65, 92, 114, 130, 135 y 136, respectivamente.

En las figuras, una línea gruesa indica un grupo de vehículos, una línea de puntos fina indica un grupo al que se ha administrado 0,1 mg/kg/día de cada compuesto y una línea sólida fina indica un grupo al que se ha administrado 1,0 mg/kg/día de cada compuesto.

\*: P < 0,05, \*\*: P < 0,01, \*\*\*: P < 0,001 frente a vehículo mediante la prueba de Wilcoxon.

20 Los resultados indican que cada compuesto de ejemplo 65, 92, 114, 130, 135 y 136 tuvo como resultado un aumento de la tasa de supervivencia de la arteria / vena femoral en el miembro inferior y es, por lo tanto, muy eficaz en la mejora de la isquemia crítica de las extremidades.

**Ejemplo de ensayo 5: Capacidad para mejorar las funciones cardíacas en un modelo de infarto de miocardio en ratas**

25 De acuerdo con el procedimiento de Masakatsu Wakeno et al. [Circulation 114: 1923-1932 (2006)], ratas Slc:SD de 10 semanas de edad fueron anestesiadas con pentobarbital y se abrió el área del tórax. La arteria coronaria descendente anterior (LAD) se ocluyó completamente para establecer un modelo de infarto de miocardio. El grupo de simulación se sometió únicamente a un procedimiento quirúrgico torácico.

30 El compuesto de ensayo utilizado fue el compuesto de ejemplo 65, que se administró por vía oral una vez al día a una dosis de 0,01 mg/kg o 0,1 mg/kg o 1,0 mg/kg durante 28 días a partir del día establecimiento del modelo de infarto de miocardio (después de despertar de la anestesia).

35 4 semanas después de establecer el infarto de miocardio, se anestesió a los animales con pentobarbital y se les controló su hemodinámica cardíaca utilizando un catéter espejo. Posteriormente, se extrajeron muestras de sangre de la aorta abdominal, se midió el peso húmedo del pulmón y se midieron los niveles de BNP en plasma después de la toma de muestras de sangre arterial (RIA).

Los resultados se muestran en las Figs. 7 a 10.

Las figuras 7, 8, 9 y 10 muestran los resultados de LVEDP, LVdP / dt máx, peso de los pulmones y los niveles plasmáticos de BMP, respectivamente.

#: P < 0,05, ##: P < 0,01 entre los grupos simulado y control mediante prueba t de Student

40 \*: P < 0,05, \*\*: P < 0,01: frente al control mediante la prueba de Dunnett

El Compuesto de ejemplo 65 suprimió la disminución de la contracción máxima del ventrículo izquierdo y la velocidad diastólica después de un infarto de miocardio, el aumento en la presión telediastólica y el aumento del peso húmedo del pulmón, una indicación de congestión pulmonar. El compuesto también suprimió el aumento de los niveles de BNP en plasma.

5 Estos resultados demuestran que el compuesto de ejemplo 65 es muy eficaz en la mejora de las funciones cardíacas disminuidas y la insuficiencia cardíaca asociada con infarto de miocardio.

#### **Ejemplo de ensayo 6: Capacidad para mejorar las funciones en un modelo de rata de microesferas (microembolia)**

10 De acuerdo con el procedimiento de Ichiro Date et al. [Journal of Neuroscience Research 78; 442-453 (2004)], se usaron ratas CrI:CD(SD) macho de 8 semanas de edad. Se anestesió a los animales con halotano y se realizó una incisión de la línea media. La arteria carótida derecha se separó y se ató un hilo alrededor de la arteria carótida común y la arteria carótida externa. La arteria pterigopalatina se pinzó temporalmente con un clip de aneurisma. El flujo de sangre a través de la arteria carótida común y la arteria carótida externa se interrumpió temporalmente y se inyectaron 0,1 ml de una suspensión de microesferas compuesta por microesferas dispersas en una solución de sacarosa al 30 % (1.800 microesferas/0,1 ml) en la arteria carótida común. Después de la inyección de la suspensión, la punción de la aguja de inyección se llenó con pegamento instantáneo mientras que el flujo de sangre se interrumpía. A continuación se restableció el flujo sanguíneo y se suturó la herida quirúrgica. Se observaron síntomas neurológicos al día siguiente a la cirugía. Se asignó a los animales a cada grupo tratado al azar con respecto a las mediciones de los síntomas neurológicos, la disminución del peso corporal desde el día anterior, y el peso corporal en ese día.

15 Los compuestos de ensayo utilizados fueron el compuesto de ejemplo 65, 108, 130, 135 y 137, cada uno de los cuales se administró a una dosis de 1,0 mg/kg. El compuesto del ejemplo 65 se administró también a una dosis de 0,1 mg / kg. Cada compuesto se administró por vía oral una vez al día durante 10 días a partir del día siguiente de la cirugía. Las funciones motoras coordinadas se midieron 5 veces en una barra de rotación acelerada (4 a 40 rpm / 5 min) 2 semanas después de la cirugía.

20 Como un parámetro estándar, el tiempo total de las 5 mediciones en la barra de rotación se resumió en las figuras 11 a 15.

25 Específicamente, las Figs. 11 a 15 muestran el efecto de diferentes compuestos 2 semanas después de la inyección de las microesferas (parámetro estándar de la prueba en barra de rotación). Las figuras muestran los resultados de las pruebas en barra de rotación 2 semanas después del acontecimiento isquémico en el que cada compuesto se administró por vía oral a 1,0 mg/kg una vez al día durante 10 días (el compuesto de ejemplo 65 se administró a 0,1 mg o 1,0 mg/kg). Lo que se muestra en las figuras es el tiempo total de las 5 mediciones en parámetros estándar en barra de rotación.

30 Las Figs. 11, 12, 13, 14 y 15 muestran los resultados de los compuestos de ejemplo 65, 108, 130, 135 y 137, respectivamente. \*\*\*:  $P < 0,0001$ , prueba de rango múltiple de Dunnett frente a Vehículo.

35 Estos resultados indican que cada compuesto de ejemplo 65, 108, 130, 135 y 137 es muy eficaz en la mejora de infarto cerebral isquémico y las secuelas del mismo.

40 De acuerdo con un artículo de Kraft et al. (Eur. J. Neurosci. 2005 Jun; 21(11): 3117-32), e experimento del ejemplo de ensayo 6 utilizando microesferas para tratar el infarto cerebral causado por una embolia sirve como un modelo adecuado para los trastornos microvasculares, un signo de trastorno cognitivo. Por lo tanto, los resultados del Ejemplo de ensayo 6 pueden indicar que los compuestos analizados son eficaces en la mejora de la demencia.

#### **Ejemplo de ensayo 7: Capacidad para mejorar las funciones en un modelo de lesión de la médula espinal (SCI) en ratas**

45 De acuerdo con el procedimiento de Venkata Ramesh Dasari et al. [J Neurotrauma. 2007 Feb; 24(2):391-410], se usaron ratas Slc:SD hembra de 9 semanas de edad de edad. Se anestesió a los animales con pentobarbital y se realizó una incisión de la línea media dorsal. Una vez expuesta la columna vertebral mediante incisión de línea media dorsal, se extrajo el noveno arco vertebral torácico con tijeras de hueso, prestando atención a no dañar la duramadre. Los huesos superior e inferior se mantienen en su lugar para colocar el sitio de la médula expuesta justo debajo de la dispositivo impactador (donde se aplica un impacto) y después se aplicó al sitio una fuerza de 200-50 kdyn. Se comprobó la extensión tónica de las extremidades inferiores por la lesión de la médula espinal.

50 El compuesto de ensayo utilizado fue el compuesto de ejemplo 65, que se administró a una dosis de 1 mg/kg. Específicamente, el compuesto se administró a través de la vena de la cola una vez al día durante 10 días, a partir de 90 min después de la cirugía. La función motora de las extremidades inferiores se evaluó mediante la puntuación BBB (Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC: J Neurotrauma. 1995;12:1-21) una vez a la semana hasta 5 semanas después de la cirugía. Los resultados se muestran en la figura 16.

Los resultados indican que el compuesto de ejemplo 65 de la presente invención es muy eficaz en la mejora de la lesión de la médula espinal.

**Aplicabilidad industrial**

5 Los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de estimular el sobrecrecimiento axonal en combinación con la capacidad para estimular la angiogénesis y, por tanto, son eficaces en la reducción o tratamiento de lesiones del sistema nervioso central tales como lesión cerebral y lesión de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades cardíacas isquémicas tales como infarto de miocardio y angina orgánica, enfermedades oclusivas arteriales periféricas tales como isquemia crítica de extremidades o efectos secundarios de estas enfermedades u  
10 otras enfermedades contra las que los compuestos de la presente invención se consideran eficaces. Por tanto, la presente invención tiene una importancia médica significativa.

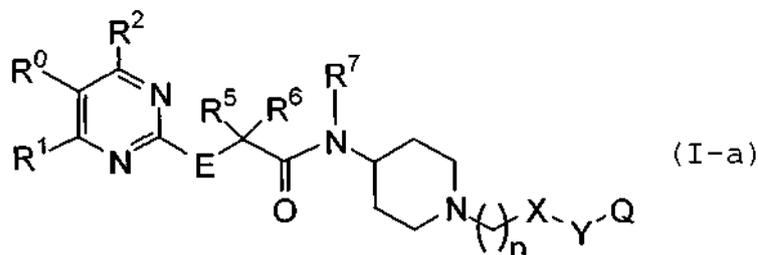
**Breve descripción de las figuras**

La Fig. 1 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 65 en el ejemplo de ensayo 4.  
La Fig. 2 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 92 en el ejemplo de ensayo 4.  
La Fig. 3 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 114 en el ejemplo de ensayo 4.  
15 La Fig. 4 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 130 en el ejemplo de ensayo 4.  
La Fig. 5 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 135 en el ejemplo de ensayo 4.  
La Fig. 6 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 136 en el ejemplo de ensayo 4.  
La Fig. 7 es un diagrama que muestra los resultados LVEDP en el ejemplo de ensayo 5.  
La Fig. 8 es un diagrama que muestra los resultados de LVdP/dt máx. en el ejemplo de ensayo 5.  
20 La Fig. 9 es un diagrama que muestra los resultados de la medición de peso de pulmón en el ejemplo de ensayo 5.  
La Fig. 10 es un diagrama que muestra los resultados de los niveles plasmáticos de BMP en el ejemplo de ensayo 5.  
La Fig. 11 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 65 en el ejemplo de ensayo 6.  
25 La Fig. 12 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 108 en el ejemplo de ensayo 6.  
La Fig. 13 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 130 en el ejemplo de ensayo 6.  
La Fig. 14 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 135 en el ejemplo de ensayo 6.  
La Fig. 15 es un diagrama que muestra los resultados del compuesto de ejemplo 137 en el ejemplo de ensayo 6.  
La Fig. 16 es un diagrama que muestra los resultados del ejemplo de ensayo 7.

30

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-a):



5 (en la que

$R^0$  es el grupo  $-NR^3R^4$  (en el que  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un grupo alquilo no sustituido o sustituido con halógeno de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono);

10  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo acetilo, un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo, un grupo éster de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquilo cadena lineal, ramificada o cíclica no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo  $-NR^3R^4$  (en el que  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, o un grupo alquiloxycarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono);

15  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica no sustituido o sustituido con halógeno que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

20  $R^7$  es un grupo alquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

E es un átomo de oxígeno;

n es un número entero de 0 a 5;

25 X e Y son independientemente un enlace conector; un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, sustituido o no sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo o alcoxi; un grupo cicloalquileo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido o no sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, átomos de oxígeno o grupos alquilo; un grupo heterocicloalquileo, sustituido o no sustituido con de 1 a 4 grupos hidroxilo, átomos de oxígeno o grupos alquilo; un grupo alquilenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, sustituido o no sustituido con de 1 a 4 grupos alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;  $-NHCO-$ ;  $-CONH-$ ;  $-CO-$ ; o  $-SO_2-$ ; y Q es un átomo de hidrógeno),

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-N-metilacetamida);

2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-isobutilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida;

35 Clorhidrato de 2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida;

Clorhidrato de N-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-metilacetamida;

2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida;

2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida;

2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-ciclohexilpiperidin-4-il)-N-metilacetamida; y

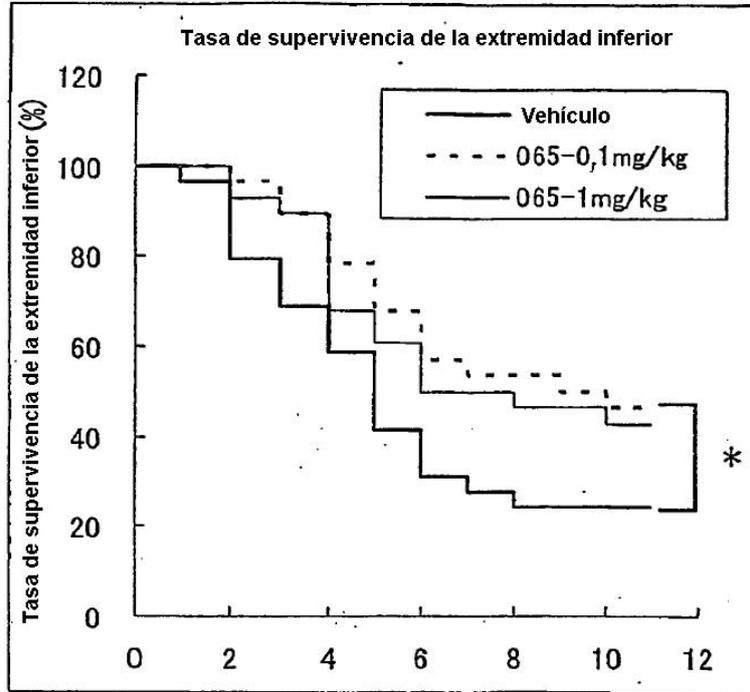
2-(5-amino-4,6-dimetilpirimidin-2-iloxi)-N-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-N-metilpropanamida,

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

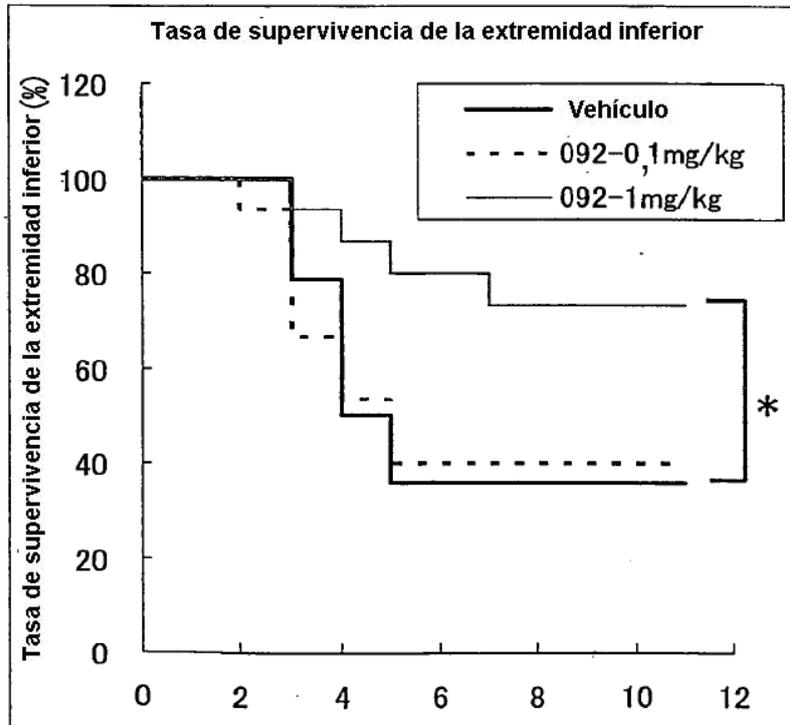
3. Un producto farmacéutico que contiene el compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

45 4. El producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o la reducción de una enfermedad, incluyendo lesiones en el sistema nervioso central, tales como traumatismos cerebrales y craneales, y lesión de la médula espinal, infarto cerebral, enfermedades isquémicas cardíacas y enfermedades oclusivas de las arterias periféricas, o las secuelas de estas enfermedades.

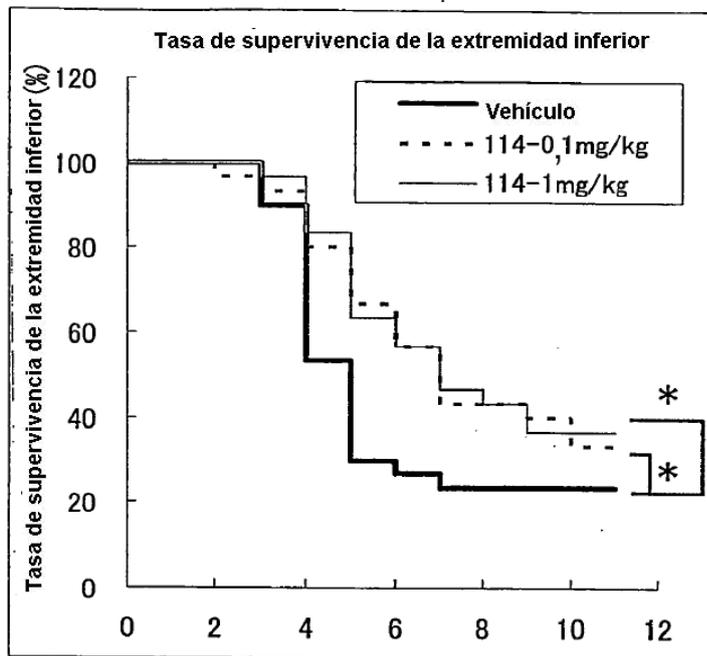
[Fig. 1]



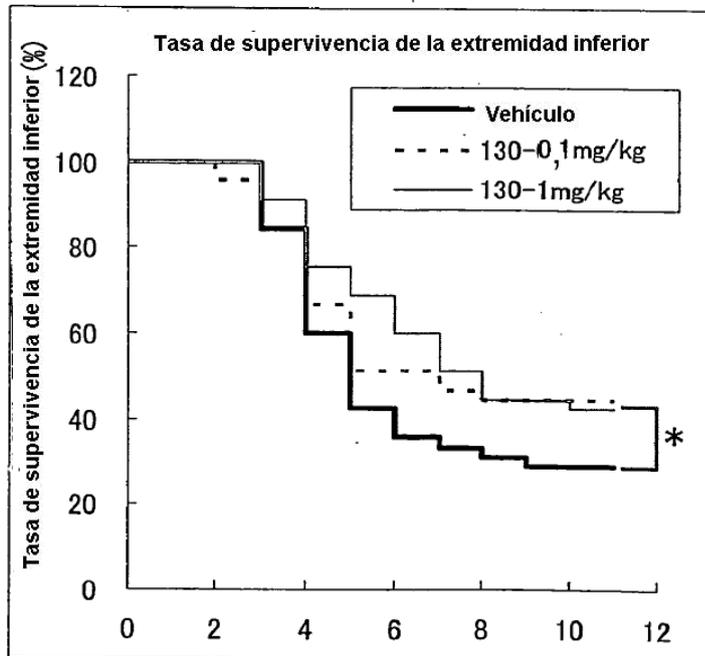
[Fig. 2]



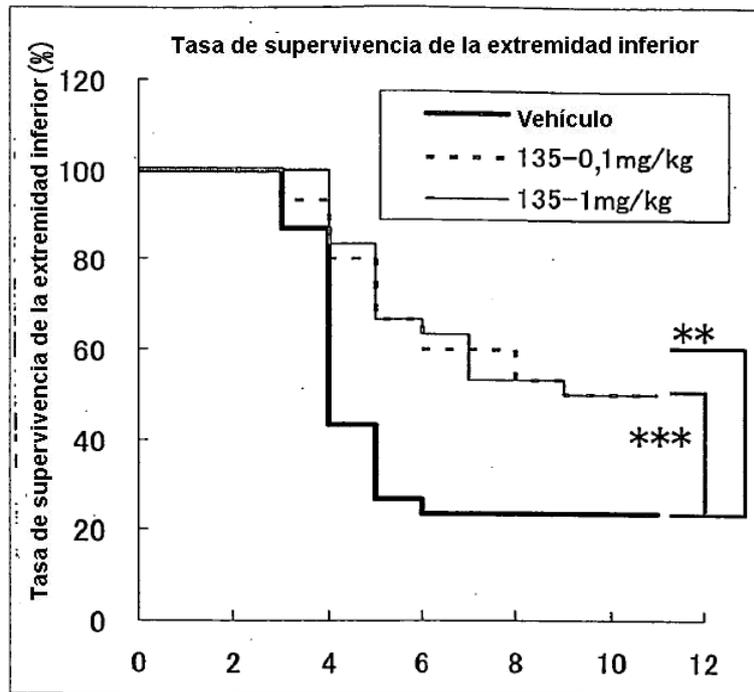
[Fig. 3]



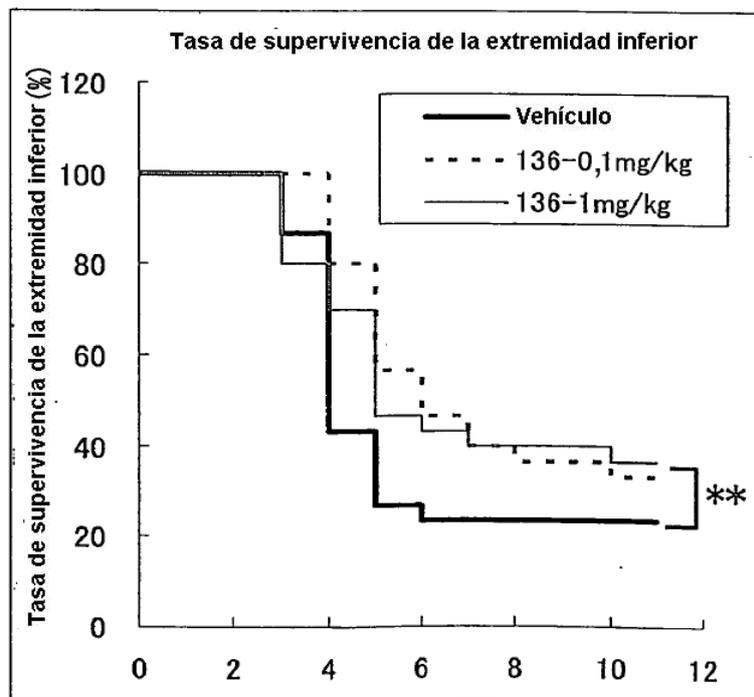
[Fig. 4]



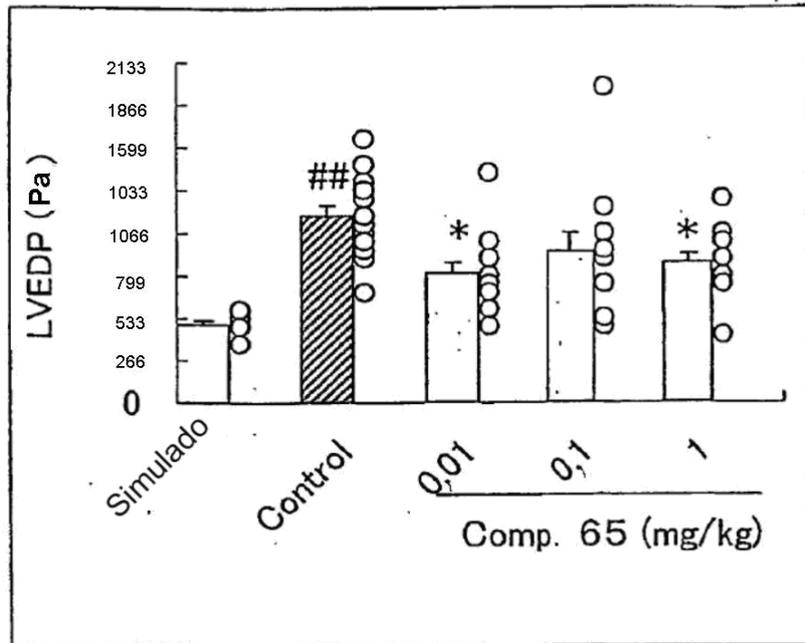
[Fig. 5]



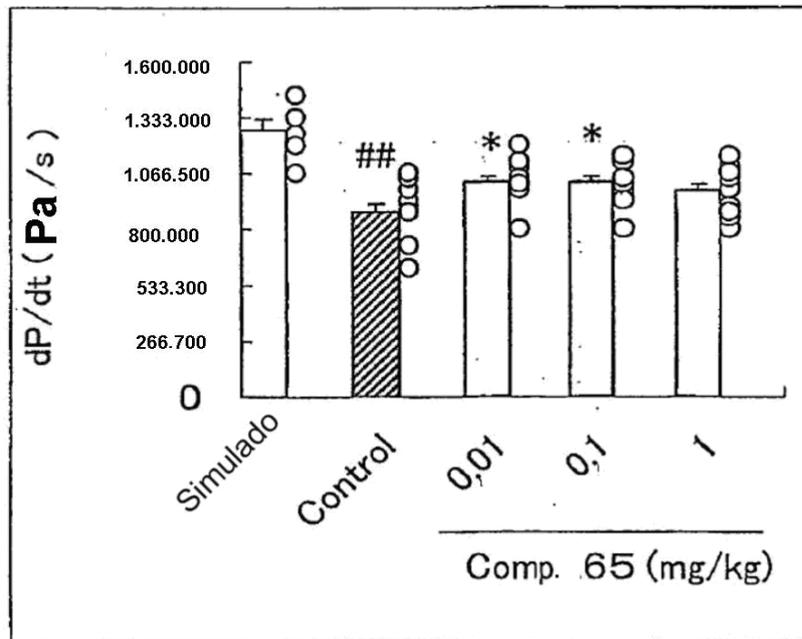
[Fig. 6]



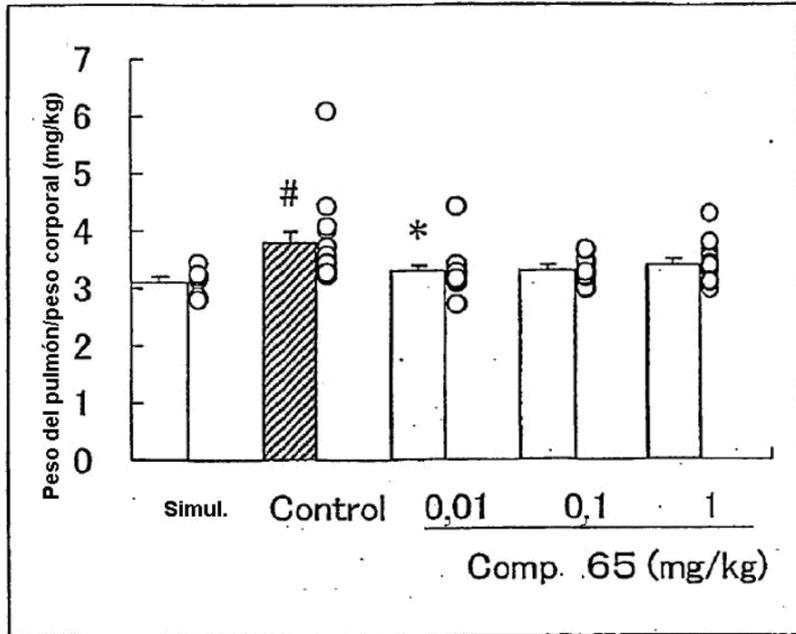
[Fig. 7]



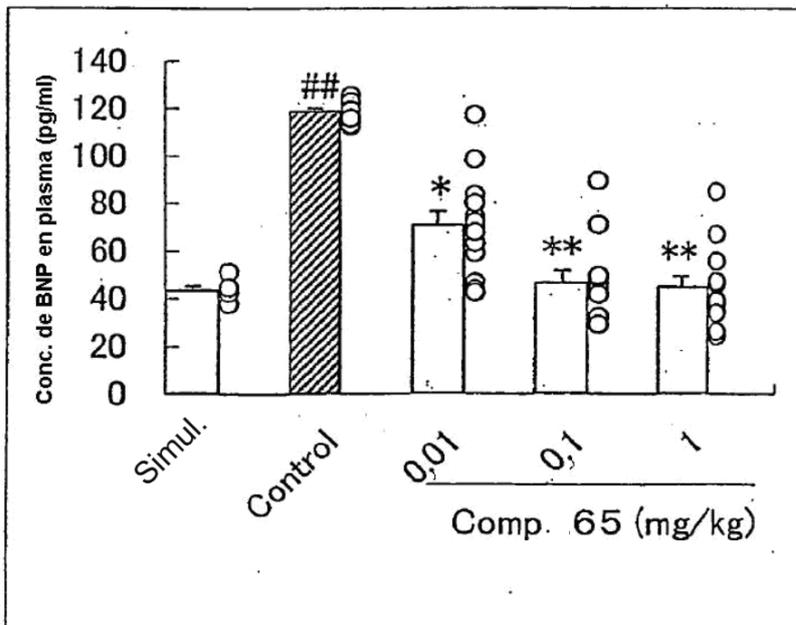
[Fig. 8]



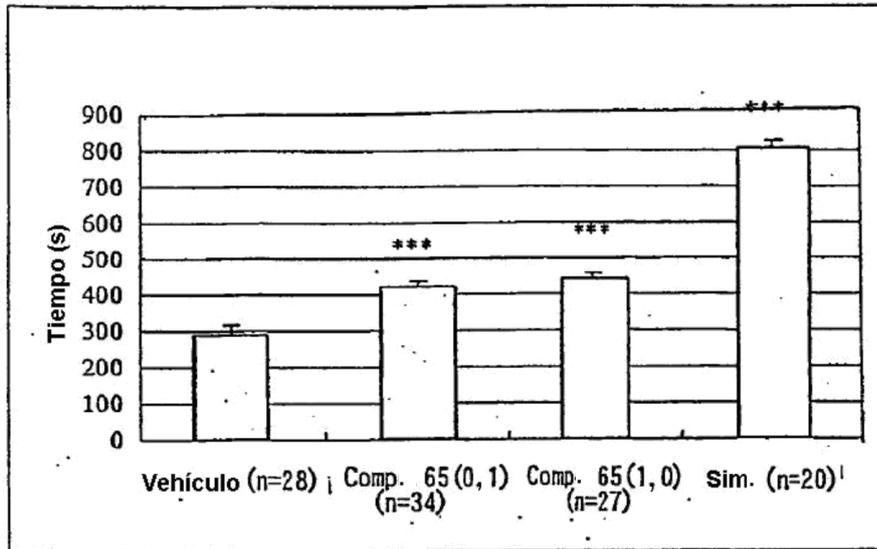
[Fig. 9]



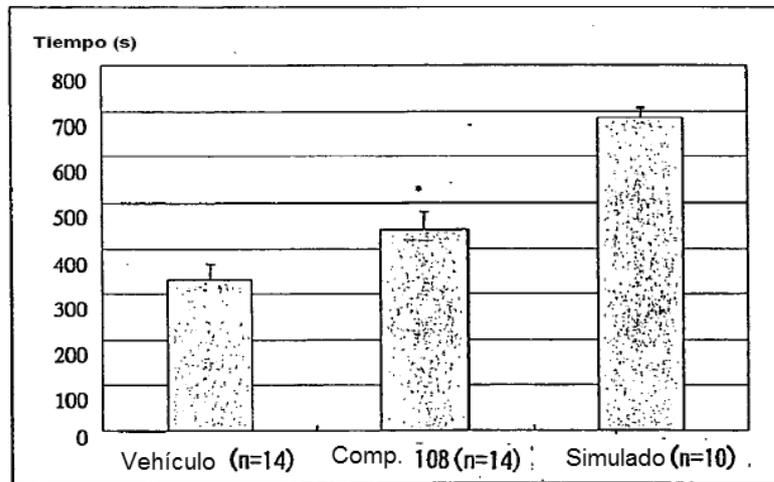
[Fig. 10]



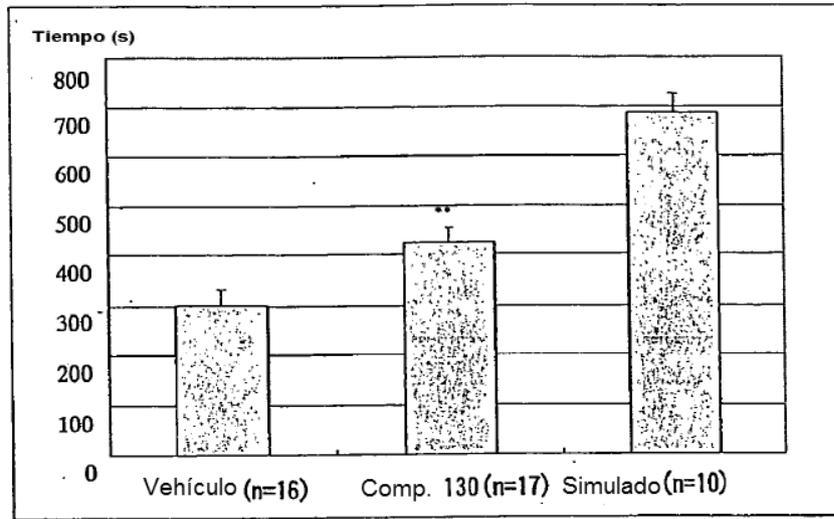
[Fig. 11]



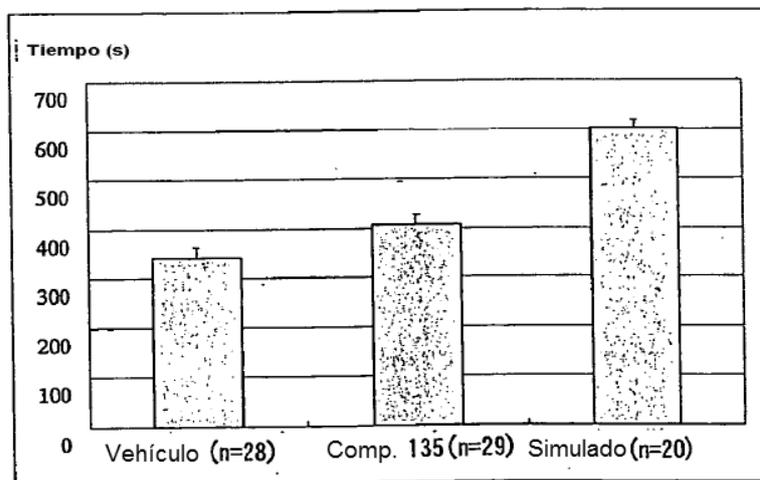
[Fig. 12]



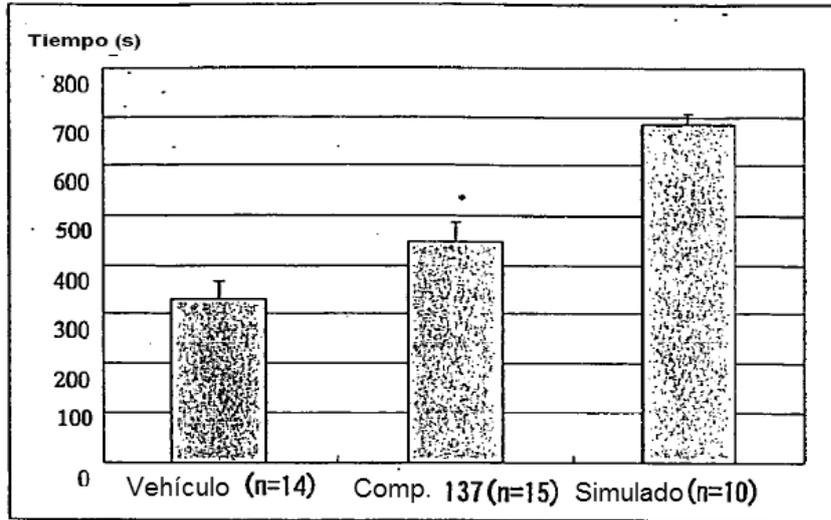
[Fig. 13]



[Fig. 14]



[Fig. 15]



[Fig. 16]

