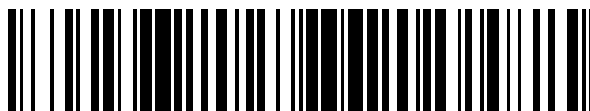


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 992**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01) **A61K 31/5386** (2006.01)  
**C07D 487/10** (2006.01) **A61P 15/10** (2006.01)  
**C07D 471/10** (2006.01) **A61P 13/02** (2006.01)  
**C07D 498/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 453/06** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013 PCT/CN2013/000953**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14026467**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013 E 13829720 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2886540**

54 Título: **Compuestos de pirimidina bicíclicos sustituidos**

30 Prioridad:

**14.08.2012 CN 201210289185**

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

**14.11.2017**

73 Titular/es:

**XUANZHU PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
2518, Tianchen Street, National High-Tech  
Development Zone  
Jinan Shandong 250101, CN**

72 Inventor/es:

**WU, FRANK y  
WANG, AICHEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 641 992 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina bicíclicos sustituidos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo técnico de la medicina y la farmacia, y particularmente se refiere a compuestos de pirimidina sustituidos con un grupo bicíclico, a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o a los estereoisómeros de los mismos, a los métodos de preparación, a las formulaciones farmacéuticas y a las composiciones farmacéuticas de los compuestos, y al uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para mejorar la transducción de señales del GMPc. En particular, la invención se refiere al uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual y de enfermedades con síntomas del tracto urinario inferior.

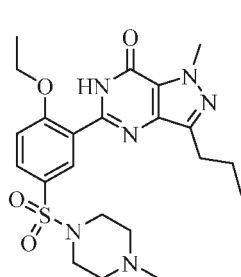
15 Antecedentes

El GMPc (monofosfato de guanosina-3',5'-cíclico, monofosfato de guanosina cíclico) es un nucleótido cíclico que se encuentra en las células animales y vegetales. Es un segundo mensajero intracelular y está implicado en diversas respuestas celulares. Puede ser hidrolizado por la PDE-5 (fosfodiesterasa 5). Cuando la PDE-5 está inhibida, el GMPc aumentará, lo que dará como resultado varios efectos fisiológicos, por ejemplo, la relajación del músculo liso vascular. Por lo tanto, pueden usarse inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de enfermedades que incluyen la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la disfunción eréctil, la hiperplasia prostática y la disfunción sexual femenina, etc.

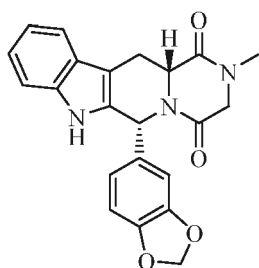
25 La disfunción eréctil (DE) es la disfunción sexual más habitual en el hombre, caracterizada por una incapacidad para conseguir o mantener una erección continua para un rendimiento sexual satisfactorio. La DE se clasifica en DE orgánica, DE fisiológica y DE mixta. Aunque la DE no es mortal, tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida, así como en la relación en las parejas.

30 Ha habido muchos tratamientos para la DE, que incluyen principalmente tres tipos: un tratamiento farmacológico periférico, un tratamiento farmacológico central y la terapia génica. El tratamiento farmacológico periférico emplea principalmente inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (por ejemplo, el sildenafil), también incluye el empleo de la narceína, un activador de la ciclasa de guanilato soluble, de un agonista de la cinasa Rho o de alprostadil local. El tratamiento farmacológico central emplea un agonista del receptor de la dopamina, un antagonista de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, un agonista del receptor de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), oxitocina, un agonista del receptor de la oxitocina, etc. La terapia génica se basa en el hecho de que el canal iónico es la sustancia esencial para la regulación de la tensión del músculo liso de los cuerpos cavernosos, y relaja los cuerpos cavernosos mediante la inyección en los cuerpos cavernosos del plásmido hMaxi-K (pVAX-hSLO) que expresa el gen *hSlo*, que se expresa en el músculo liso de los cuerpos cavernosos y genera más canales de iones de potasio.

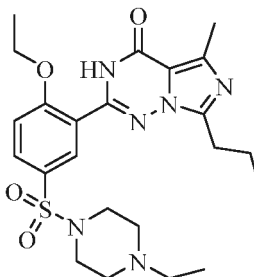
40 Actualmente existen muchos tratamientos para la DE. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) representados por el sildenafil (Viagra) son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la DE, también son el tratamiento más favorito de los pacientes. Actualmente, los inhibidores comercializados de la PDE-5 incluyen sildenafil, vardenafilo, tadalafilo, udenafilo y avanafilo. Estos fármacos se ingieren convenientemente por vía oral, y tienen un efecto rápido y definido. Entre ellos, el sildenafil y el tadalafilo son importantes productos rentables de Pfizer y Eli Lilly, respectivamente. Por lo tanto, estos fármacos tienen un gran potencial de mercado.



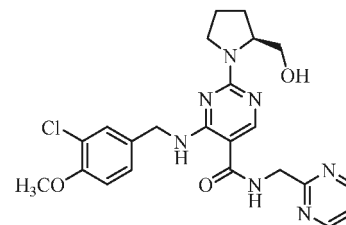
Sildenafil



Tadalafilo

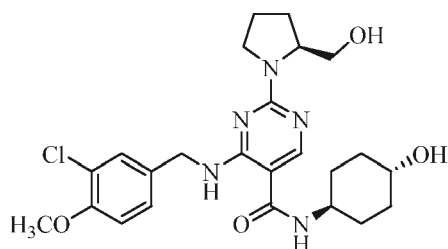


Vardenafilo

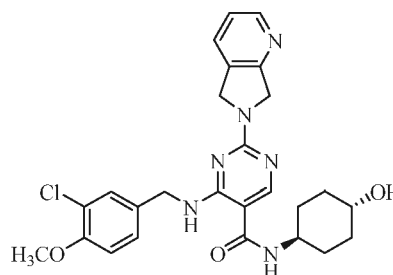


Avanafilo

50 Las estructuras de los compuestos según se divulgan en la solicitud de patente WO200119802 (fecha de publicación: 2001.03.22) de Tanabe Seiyaku Co., LTD son como sigue:



88 (abreviada WO-88)



93 (abreviada WO-93)

Desde el punto de vista epidemiológico, muchos pacientes varones ancianos que padecen DE también pueden padecer otras enfermedades del sistema genitourinario, por ejemplo, síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) tales como hiperplasia prostática benigna (HPB), vejiga hiperactiva (OAB) y similares. Estas enfermedades conllevan un gran desasosiego para los pacientes ancianos, y afectan seriamente a sus vidas. Mediante un análisis patológico se ha averiguado que la patogenia de la DE y de los LUTS son la misma, que ambas están relacionadas con la contracción del músculo liso o la proliferación de las células del músculo liso. Por lo tanto, es posible que los LUTS, que tienen la misma patogenia, puedan tratarse mediante el uso de un inhibidor de la PDE-5. El tadalafilo ha sido aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

En la aplicación clínica de los inhibidores de la PDE-5 están apareciendo algunos potenciales problemas de seguridad de los fármacos. Entre los fármacos, el sildenafil y el vardenafilo no sólo presentan una inhibición de la PDE-5, sino que también tienen un cierto efecto inhibitor sobre la PDE-6, lo que afecta a la función de la retina.

Como resultado, los dos fármacos afectan a la vista de los usuarios. En este aspecto hay más informes sobre el sildenafil que sobre el vardenafilo. Por lo tanto, los dos fármacos tienen una baja selectividad por la PDE-5. El tadalafilo tiene una buena selectividad por la PDE-6, sin embargo tiene un cierto efecto inhibitor sobre la PDE-11. Aunque los efectos farmacológicos clínicos de la PDE-11 son desconocidos, todavía existe un riesgo potencial. En algunas referencias se ha informado de que el tadalafilo podría causar osfialgia. Todavía está por demostrar si el síntoma de la osfialgia está relacionado con la PDE-11. Además, la elevada dosis de vardenafilo, a causa de su baja biodisponibilidad, es un inconveniente para su uso a largo plazo en el paciente. La semivida del tadalafilo, tan larga como de aproximadamente 16 h en el ser humano, puede dar como resultado fácilmente interacciones farmacológicas si el paciente toma otros fármacos simultáneamente. Por ejemplo, el uso combinado de fármacos con nitrato y tadalafilo puede reducir excesivamente la presión sanguínea, lo que puede ser potencialmente mortal.

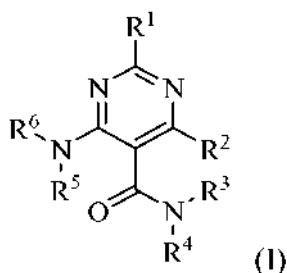
El avanafilo, uno de los inhibidores de segunda generación de la PDE-5, tiene una buena selectividad sobre la PDE-6, con una proporción de PDE 6/5 de aproximadamente 120. Además no tiene ningún efecto inhibitor sobre la PDE-11, lo que garantiza la seguridad de la medicación clínica. Sin embargo, su actividad enzimática *in vitro* es baja, y la dosis clínica es elevada (50 mg, 100 mg y 200 mg), mayor que la del sildenafil, el vardenafilo y el tadalafilo. Esto puede ser un riesgo para la seguridad de la medicación clínica. Además, el aumento en la dosis dará como resultado un aumento en los costes del tratamiento. Existe un gran potencial de mejora para el avanafilo desde el punto de vista de la farmacoeconomía. Las reacciones adversas más habituales notificadas en los estudios clínicos incluyen dolor de cabeza, sofocos, congestión nasal, nasofaringitis y dolor de espalda. Un raro efecto secundario del avanafilo es una rápida disminución o pérdida de la visión en los hombres que toman este fármaco. Debido a su baja biodisponibilidad, la elevada dosis clínica y la corta semivida (de aproximadamente 1,2 h en el ser humano), el avanafilo sólo puede ser usado en una monoterapia para la DE, pero no es adecuado para el tratamiento de la HPB, de la OAB y de otras enfermedades. Consecuentemente, es significativo desarrollar un inhibidor de la PDE-5 con una elevada selectividad por la PDE-5, una actividad farmacológica más fuerte, una elevada biodisponibilidad, una mayor seguridad así como una apropiada semivida (larga pero no demasiado), de forma que se mejore la calidad de vida de los pacientes ancianos (para el tratamiento de la DE, de la HPB y de los LUTS).

#### Sumario de la invención

Uno de los problemas técnicos que van a ser resueltos por la presente invención es proporcionar compuestos de pirimidina sustituidos con un grupo bicíclico que actúan como inhibidores de la PDE-5 con una elevada seguridad y una actividad fuerte, y su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual y de enfermedades con síntomas del tracto urinario inferior.

La solución técnica de esta invención es

- (1) Un compuesto de Fórmula (I), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que

5  $R^1$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno, y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;

10  $R^3$  es  $-M-R^7$ ,

$M$  se selecciona entre un enlace sencillo y alquileo  $C_{1-6}$ ,

15  $R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahydrotienilo, tetrahydropirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxo-azacicloheptanilo, 2-oxo-piperazinilo, furanilo, dihydrotienilo, dihydropirrolilo, dihydrooxazolilo, dihydropirazolilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridilo, pirazinilo, oxazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, naftilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, quinolinilo, benzo[d][1,3]-meta-dioxa-ciclopentenilo, espirociclilo de 7 a 10 miembros, ciclilo de 7 a 10 miembros con un puente, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y heterociclilo de 7 a 10 miembros con un puente; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_2$ ,

20 dicho sustituyente  $L_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;

25  $R^5$  es  $-Q-R^8$ ,

$Q$  se selecciona entre metileno y etileno,

30  $R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, ciclilo condensado de 8 a 9 miembros y heterociclilo condensado de 8 a 9; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_5$ ,

dicho sustituyente  $L_5$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, dimetilamino y carboxilmetilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;  $R^2$  es hidrógeno;  $R^4$  es hidrógeno;  $R^6$  es hidrógeno.

(2) El compuesto de Fórmula (I) del punto (1), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado más preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

35  $R^3$  es  $-M-R^7$ ;

$M$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

40  $R^7$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_2$ ,

dicho sustituyente  $L_2$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

45  $R^5$  es  $-Q-R^8$ ;

$Q$  se selecciona entre metileno y etileno,

$R^8$  es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_5$ ,

dicho sustituyente  $L_5$  se selecciona más preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

(3) El compuesto de Fórmula (I) del punto (1), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N y espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

55  $R^3$  es  $-M-R^7$ .

$M$  se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

R<sup>7</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxo-azacicloheptanilo, 2-oxo-piperazinilo, furanilo y espirocicilo de 7 a 10 miembros; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>2</sub>,

5 dicho sustituyente L<sub>2</sub> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, oxo, trifluorometilo, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

R<sup>5</sup> es -Q-R<sup>8</sup>;

Q se selecciona entre metileno y etileno,

R<sup>8</sup> es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>5</sub>,

10 dicho sustituyente L<sub>5</sub> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

(4) El compuesto de Fórmula (I) del punto (1) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en heterocicilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterocicilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterocicilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

20 R<sup>3</sup> es -M-R<sup>7</sup>;

M se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

R<sup>7</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridilo, pirazinilo, oxazolilo, naftilo, indolilo, quinolinilo y cicilo de 7 a 10 miembros con un puente; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>2</sub>,

25 dicho sustituyente L<sub>2</sub> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, oxo, trifluorometilo, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

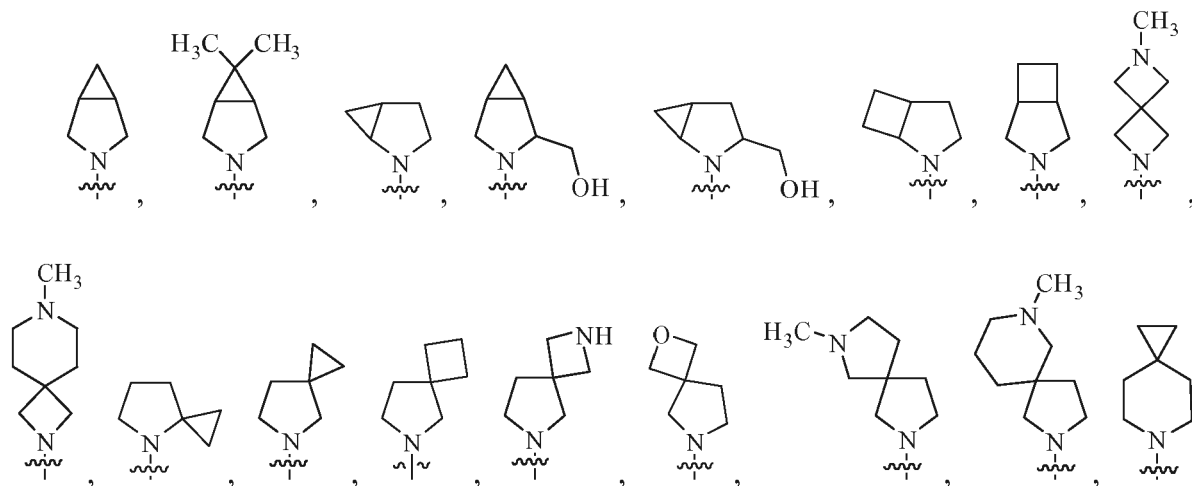
R<sup>5</sup> es -Q-R<sup>8</sup>;

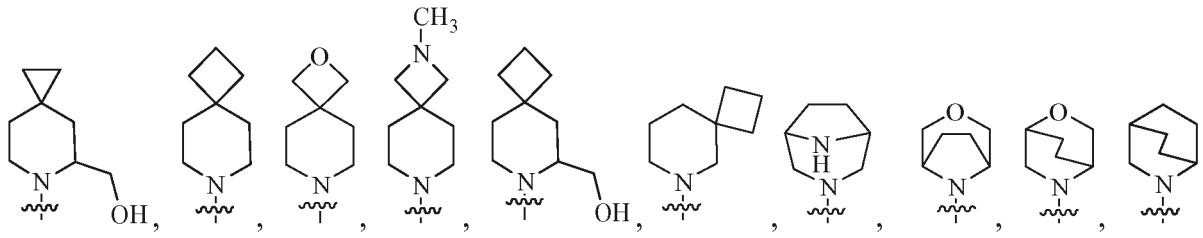
Q se selecciona entre etileno y metileno;

30 R<sup>8</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en fenilo y ciclilo condensado de 8 a 9 miembros; cada uno opcionalmente sustituido con L<sub>5</sub>,

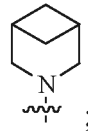
dicho sustituyente L<sub>5</sub> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

35 (5) El compuesto de Fórmula (I) del punto (1) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en

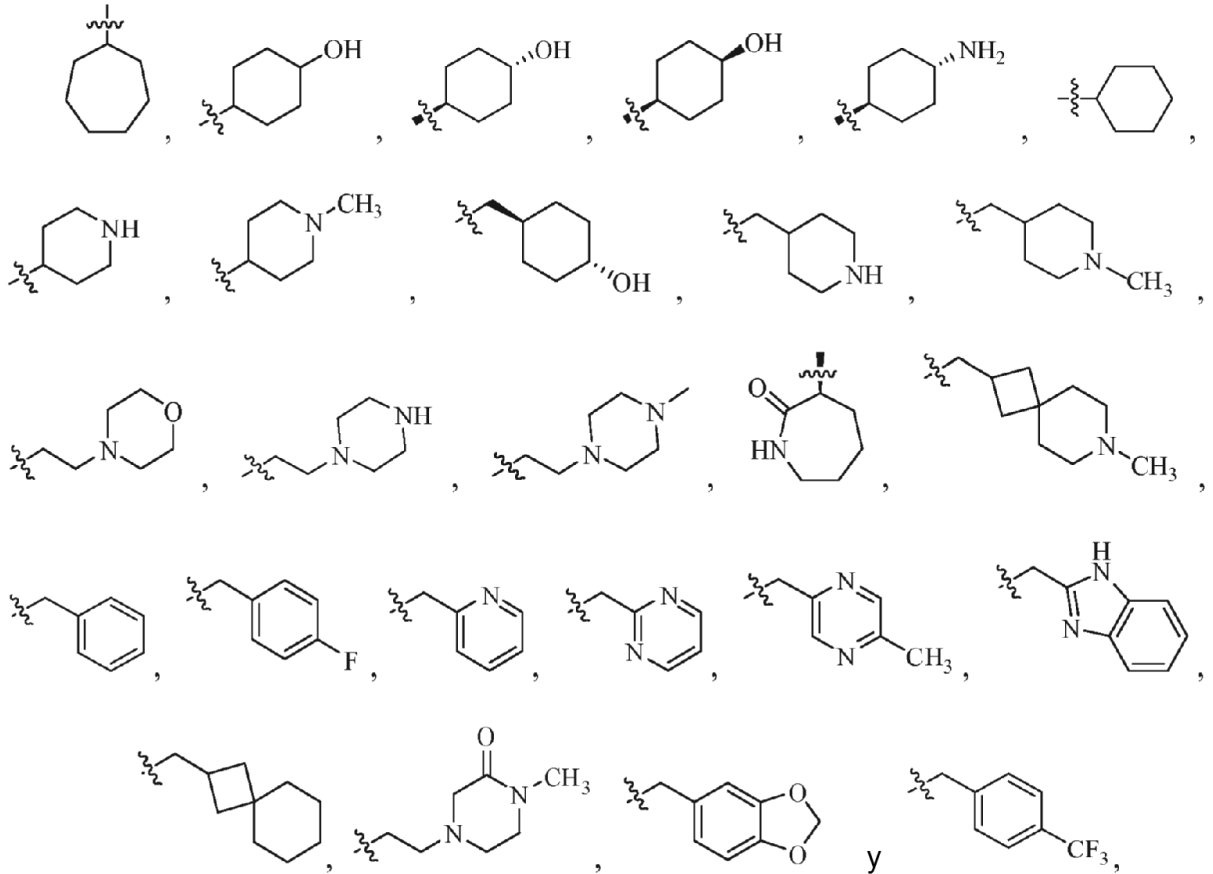




y

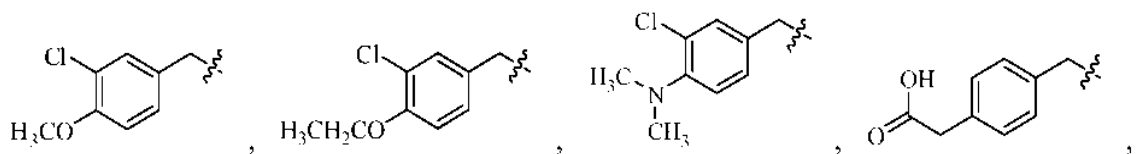


R<sup>3</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en

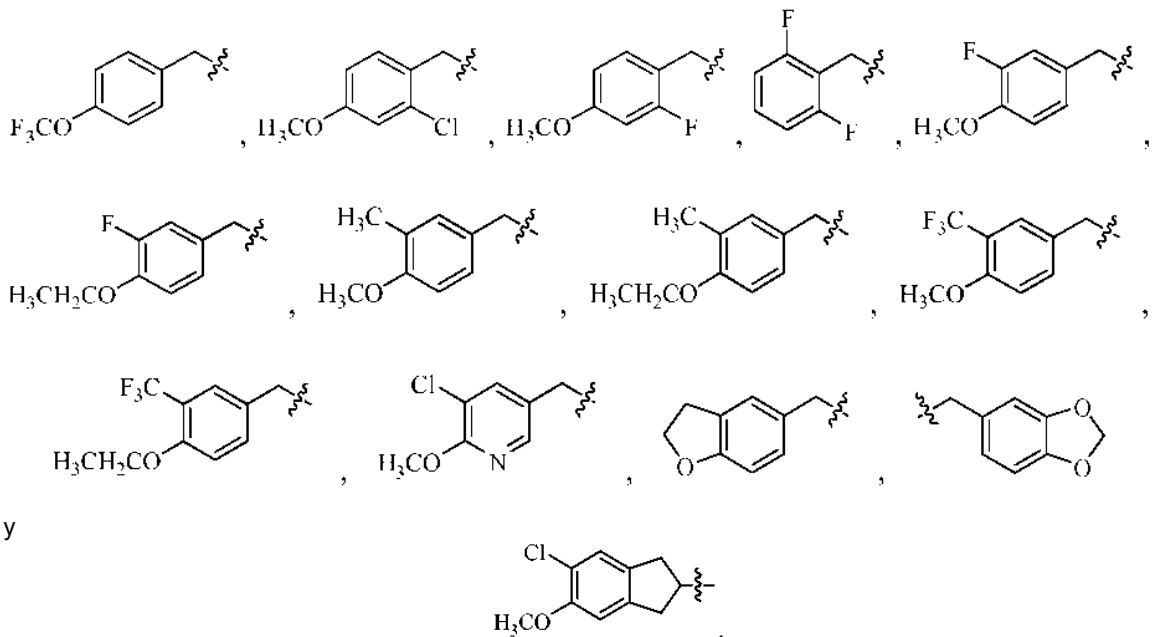


5

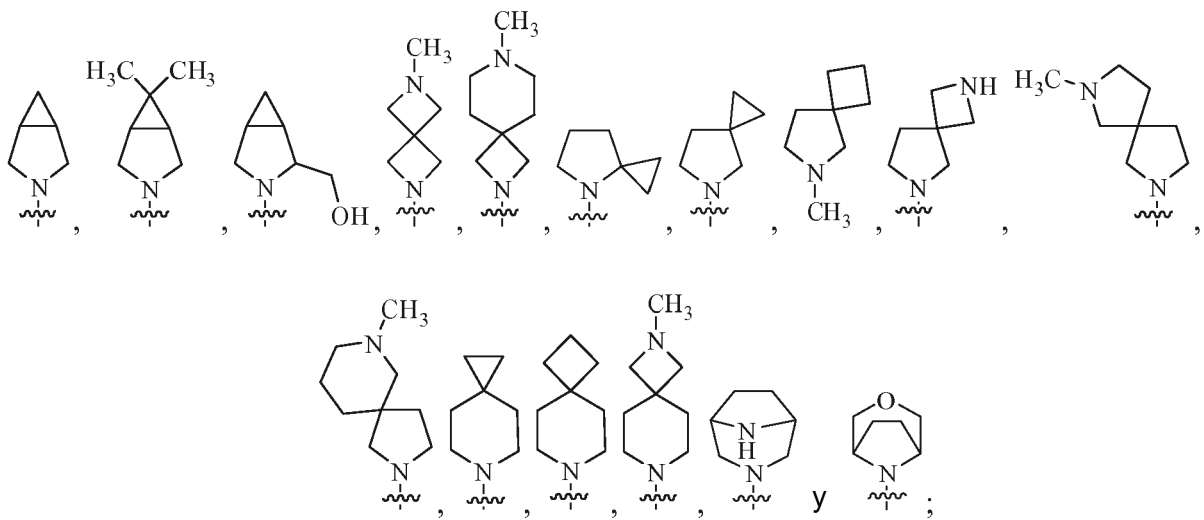
R<sup>5</sup> se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en



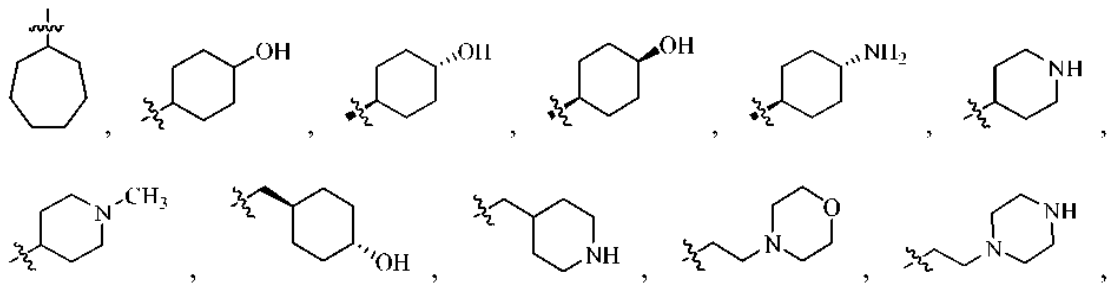
10

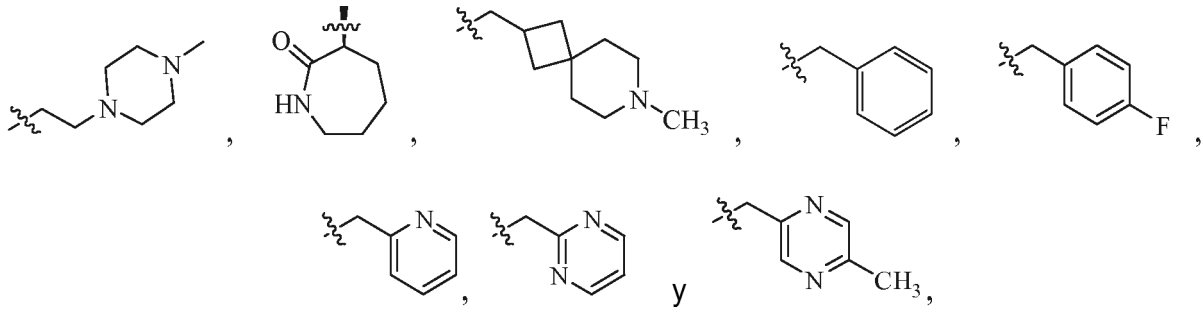


5 (6) El compuesto de Fórmula (I) del punto (5), o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona más preferentemente entre el grupo que consiste en

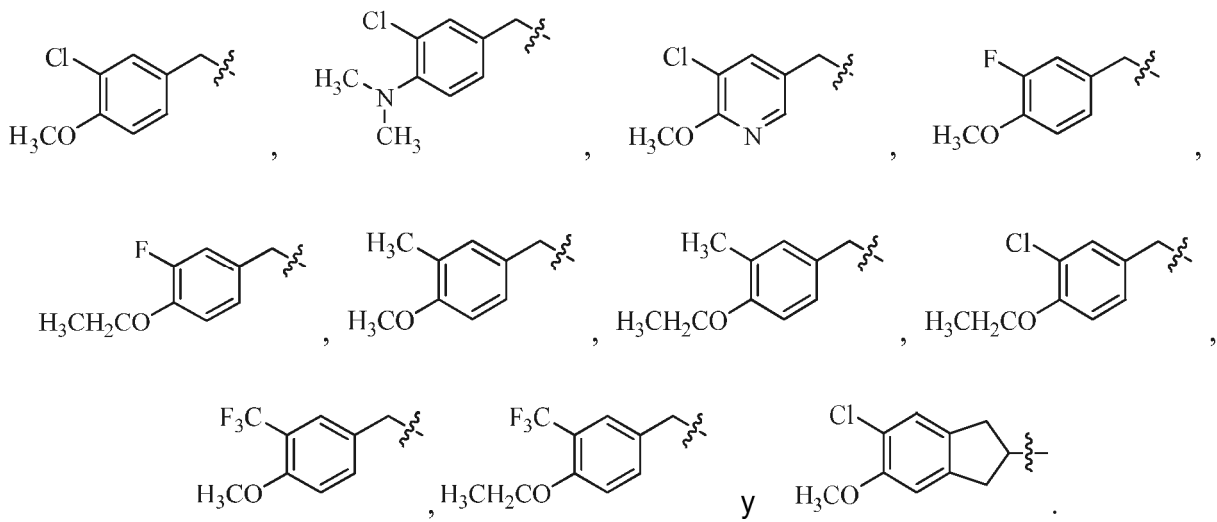


10 R<sup>3</sup> se selecciona más preferentemente entre el grupo que consiste en





R<sup>5</sup> se selecciona más preferentemente entre



5

Los compuestos particularmente preferidos incluyen los siguientes:

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
1		2	
3		4	



Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
5		6	
7		8	
9		10	
11		12 (comp.)	
13		14	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31 (comp)		32	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
1		52	
53		54	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
55			

El término "halo" de la presente invención se refiere a que está sustituido por un halógeno. "Halógeno" se refiere a un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo, etc.

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" de la presente invención se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, 2-metil-butilo, neopentilo, 1-etil-propilo, *n*-hexilo, isohexilo, 3-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 1-metil-pentilo, 3,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 1,1-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, 1,2-dimetil-propilo, etc.; preferentemente, alquilo C<sub>1-4</sub>. El término "alquilo C<sub>1-4</sub>" de la presente invención se refiere a ejemplos específicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en los anteriores ejemplos.

El término "alquilenos C<sub>1-6</sub>" de la presente invención se refiere a una cadena de alcano lineal o ramificada derivada del anterior alquilo mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, que incluye -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> (t es un número entero de 1 a 6), por ejemplo, metileno, etileno, propileno, etc.; preferentemente, alquilenos C<sub>1-4</sub>. El término "alquilenos C<sub>1-4</sub>" de la presente invención se refiere a ejemplos específicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en los anteriores ejemplos.

El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>" de la presente invención se refiere a un grupo en el que el término "alquilo C<sub>1-6</sub>" se conecta con otras estructuras a través de un átomo de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, neopentoxi, hexoxi, etc.

El término "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" de la presente invención se refiere al grupo derivado del "alquilo C<sub>1-6</sub>" en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más "átomos de halógeno". Dichos "átomos de halógeno" y "alquilo C<sub>1-6</sub>" son como se han definido anteriormente.

El término "hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>" de la presente invención se refiere al grupo derivado del "alquilo C<sub>1-6</sub>" en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por uno o más hidroxilos. Dicho "alquilo C<sub>1-6</sub>" tiene el significado como se ha definido anteriormente.

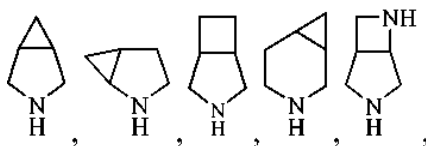
El término "alqueno C<sub>2-6</sub>" de la presente invención se refiere a una cadena de alqueno lineal, ramificada o cíclica que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,4-hexadienilo. Algunos alquenos C<sub>4-6</sub> cíclicos incluyen ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo, etc.

El término "alquino C<sub>2-6</sub>" de la presente invención se refiere a una cadena de alquino lineal o ramificada que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 5-metil-2-hexinilo, etc.

Los términos "carboxialquilo C<sub>1-6</sub>", "alquilcarbonilo C<sub>1-6</sub>", "alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>", "alquilamino C<sub>1-6</sub>", "di(alquilo C<sub>1-6</sub>) amino", "alquilo C<sub>1-6</sub> sulfonilamino", "di(alquilo C<sub>1-6</sub>) fosfino" de la presente invención se refieren a grupos que se conectan con otra estructura de la forma de HOOC-alquilo C<sub>1-6</sub>-, alquilo C<sub>1-6</sub>-C(O)-, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-C(O)-, alquilo C<sub>1-6</sub>-NH-, (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>N-, alquilo C<sub>1-6</sub>-SO<sub>2</sub>-NH- o (alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>P-; en los que "alquilo C<sub>1-6</sub>" y "alquilenos C<sub>1-6</sub>" tienen los significados como se han definido anteriormente; preferiblemente se refieren a carboxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>) amino, alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub>. Dichos "carboxialquilo C<sub>1-4</sub>", "alquilcarbonilo C<sub>1-4</sub>", "alcoxicarbonilo C<sub>1-4</sub>", "alquilamino C<sub>1-4</sub>", "di(alquilo C<sub>1-4</sub>) amino", "alquilsulfonilamino C<sub>1-4</sub>" se refieren a aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono en los anteriores ejemplos; en los que dichos "alquilo C<sub>1-4</sub>" y "alquilenos C<sub>1-4</sub>" tienen los significados como se han definido anteriormente.

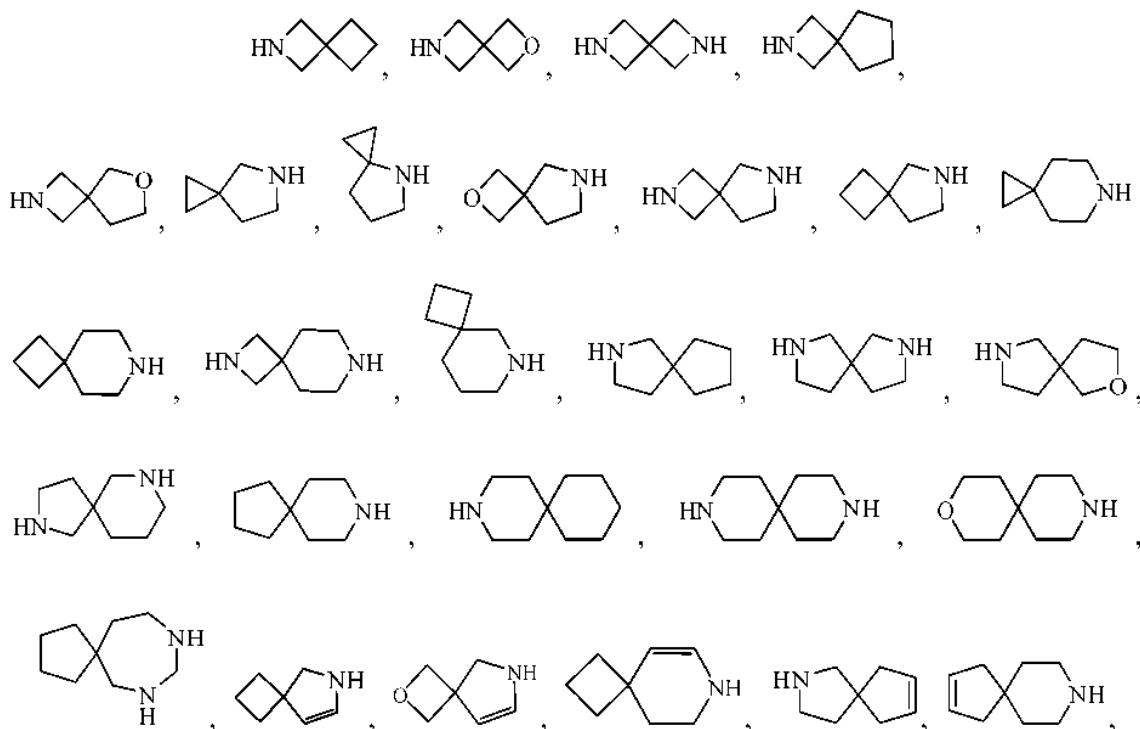
El término "heterociclilo condensado de 6 a 7 miembros que contiene N" se refiere a un tipo de estructura cíclica que contiene de 6 a 7 átomos de carbono o/y heteroátomos (en la que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno) y que está formada por al menos dos anillos que comparten dos átomos adyacentes. Algunos ejemplos de dichos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, S, O, SO o SO<sub>2</sub>. Los heterociclilos condensados saturados

o parcialmente saturados de 6 a 7 miembros que contienen N están incluidos en el término. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



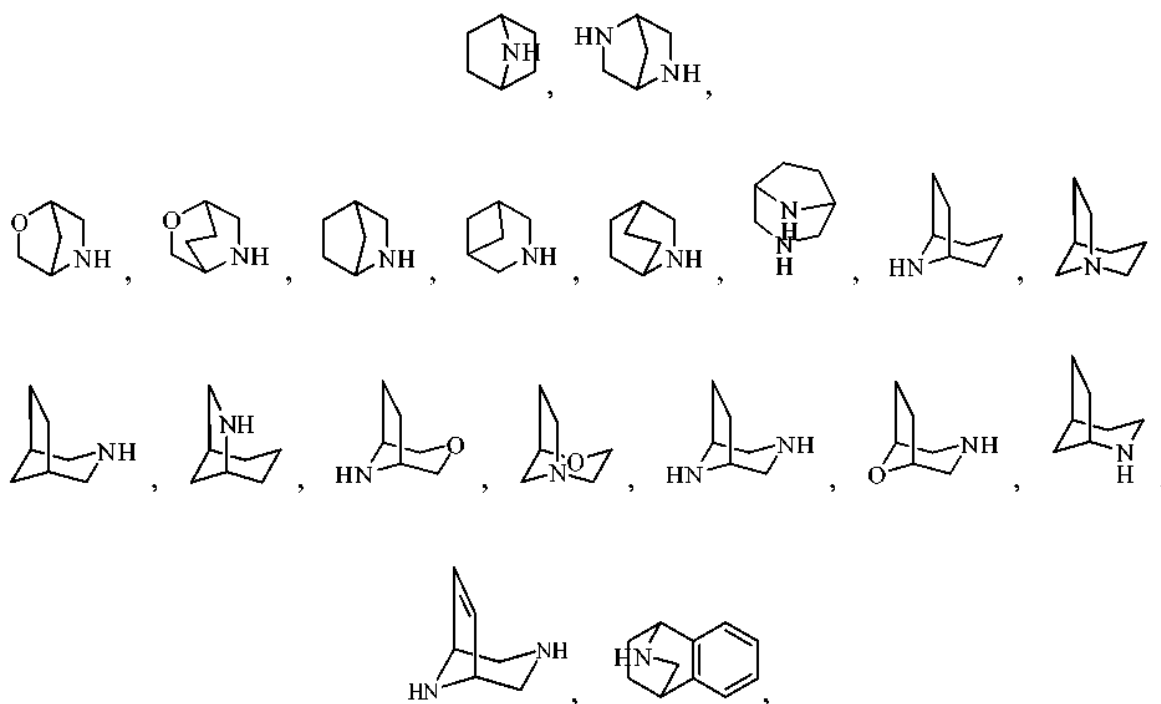
5 etc.

El término "espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N" se refiere a un tipo de estructura cíclica que contiene de 7 a 12 átomos de carbono o/y heteroátomos (en la que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno) y que está formada por al menos dos anillos que comparten un átomo. Algunos ejemplos de dichos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, S, O, SO o SO<sub>2</sub>. Algunos ejemplos del término incluyen, pero no se limitan a,



15 etc. Las realizaciones preferidas son un espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N, que se refiere a estructuras cíclicas que contienen de 7 a 10 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

20 El término "heterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N con un puente" se refiere a un tipo de estructura cíclica que contiene de 7 a 12 átomos de carbono o/y heteroátomos (en la que al menos un heteroátomo es un átomo de nitrógeno) y está formada por dos anillos que comparten dos átomos que no son adyacentes entre sí. Algunos ejemplos de dichos heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, N, S, O, SO o SO<sub>2</sub>. Algunos ejemplos del término incluyen, pero no se limitan a,



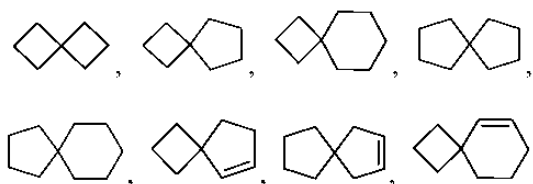
etc. Las realizaciones preferidas son un heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente, que se refiere a las estructuras cíclicas que contienen de 7 a 8 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

5 El término "grupo cíclico de 3 a 14 miembros" de la presente invención se refiere a una estructura que contiene de 3 a 14 átomos en el anillo, incluyendo un alquilo cíclico de 3 a 8 miembros, un ciclilo condensado de 4 a 10 miembros, un arilo de 6 a 14 miembros, un espirociclilo de 7 a 10 miembros, un ciclilo de 7 a 10 miembros con un puente, un heterociclilo de 3 a 8 miembros, un heteroarilo de 5 a 8 miembros, un heterociclilo condensado de 6 a 14 miembros, un heteroarilo condensado de 6 a 14 miembros, un espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y un heterociclilo de 7 a 10 miembros con un puente. Dicho heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre, etc., así como un átomo de carbono oxo, un átomo de nitrógeno oxo y un átomo de azufre oxo.

15 "Cicloalquilo de 3 a 8 miembros" se refiere a un alquilo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-metilciclopropilo, 1-pentilciclopropilo, 1,2-dietilciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 1-butilciclobutilo, 1,3-dimetilciclobutilo, 1-metilciclopentilo, 1-butilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 1-etilciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, etc. Dicho "cicloalquilo de 4 a 7 miembros" se refiere a estructuras cíclicas que contienen de 4 a 7 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

20 El término "ciclilo condensado de 4 a 10 miembros" se refiere a un anillo condensado que contiene de 4 a 10 átomos de carbono en el anillo y está formado por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[4.2.0]octilo, decalina, así como benzocicloalquilo de 3 a 8 miembros, benzocicloalquenilo C<sub>4-6</sub>, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1H-indenilo, 1,2,3,4-tetralilo, 1,4-dihidronaftilo, etc. Las realizaciones preferidas son ciclilos condensados de 8 a 9 miembros, que se refieren a estructuras cíclicas que contienen de 8 a 9 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

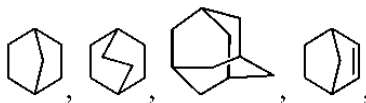
30 El término "espirociclilo de 7 a 10 miembros" se refiere a un tipo de estructura cíclica que contiene de 7 a 10 átomos de carbono y está formada por al menos dos anillos que comparten un átomo. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



etc.



El término "ciclilo de 7 a 10 miembros con un puente" se refiere a una estructura cíclica que contiene de 7 a 12 átomos de carbono y está formada por dos anillos que comparten dos átomos que no son adyacentes entre sí. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



5 etc.

10 El término "arilo de 6 a 14 miembros" se refiere a un grupo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo un arilo de 6 a 8 miembros y un arilo condensado de 8 a 14 miembros. "Arilo de 6 a 8 miembros" se refiere a un arilo monocíclico que contiene de 6 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, ciclooctatetraenilo, etc.

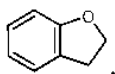
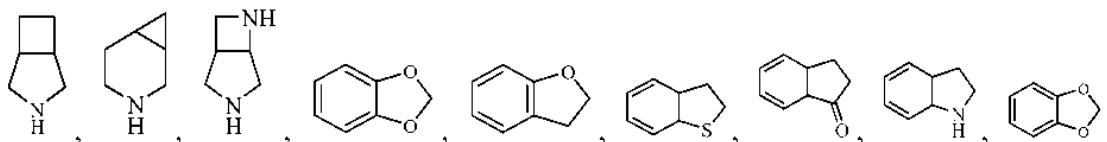
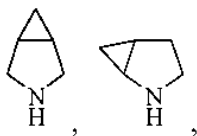
15 "Arilo condensado de 8 a 14 miembros" se refiere a un anillo aromático insaturado condensado que contiene de 8 a 14 átomos de carbono en el anillo y está formado por dos o más anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc. Dicho "arilo de 6 a 10 miembros" se refiere a estructuras cíclicas que contienen de 6 a 10 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

20 El término "heterociclilo de 3 a 8 miembros" se refiere a un grupo cíclico que contiene de 3 a 8 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, diazaciclopropilo, azetidina, 1,2-diazaciclobutilo, pirrolidilo, oxiranilo, dioxaciclopropilo, tiiranilo, oxaciclobutilo, 1,2-dioxaciclobutilo, tiaciclobutilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxoazacicloheptilo, 2-oxapiperazinilo, dihidrotienilo, dihidropirrolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisoxazolilo, tetrahidrotiazolilo, 1,1-dioxoisotiazolinilo, azaciclobutadienilo, 4,5-dihidroimidazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piridin-2-ona, piridin-4-ona, 1,2-diazacicloheptatrienilo, 1,3-diazacicloheptatrienilo, 1,4-diazacicloheptatrienilo, etc. Dicho "heterociclilo monocíclico de 5 a 7 miembros" de la presente invención se refiere a estructuras cíclicas que contienen de 5 a 7 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

30 El término "heteroarilo de 5 a 8 miembros" se refiere a un grupo cíclico aromático que contiene de 5 a 8 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridilo, pirimidilo, 1,4-dioxaciclohexadienilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 4H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, oxacicloheptatrienilo, tiacicloheptatrienilo, azacicloheptatrienilo, 1,3-diazacicloheptatrienilo, azaciclooctatetraenilo, etc.

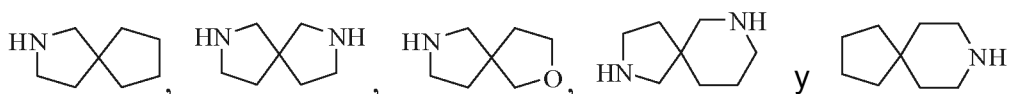
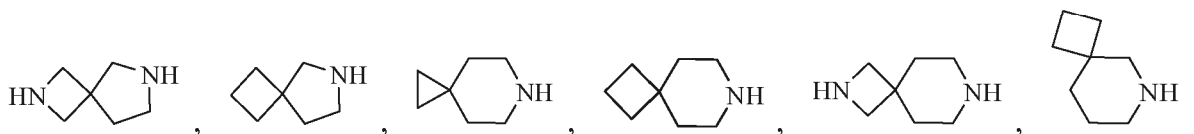
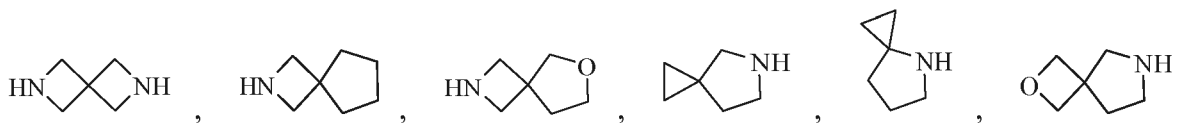
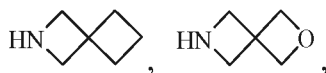
40 El término "heteroarilo condensado de 6 a 14 miembros" se refiere a una estructura cíclica insaturada aromática condensada, que contiene de 6 a 14 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo) y está formada por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzotienilo, indolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazol, quinolilo, isoquinolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzopiridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, fenazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, etc.

45 El término "heterociclilo condensado de 6 a 14 miembros" se refiere a una estructura cíclica condensada que contiene de 6 a 14 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo) y está formada por dos o más anillos que comparten dos átomos adyacentes. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



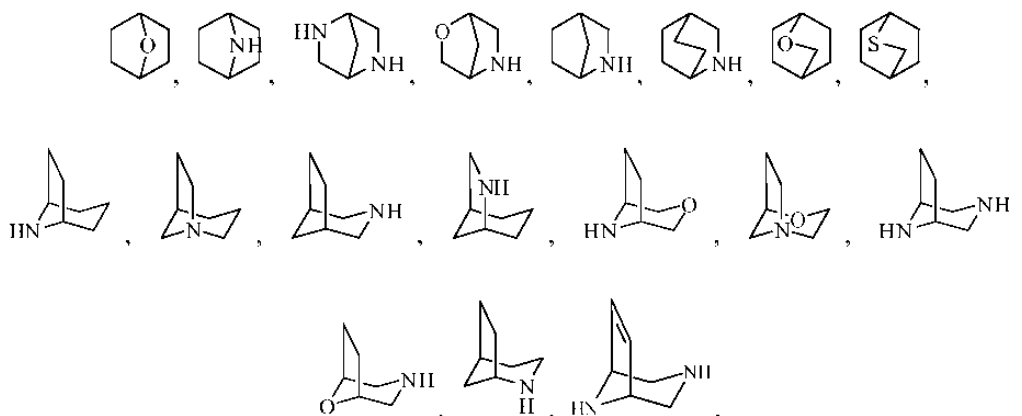
etc. Las realizaciones preferidas son un heterociclilo condensado de 8 a 9 miembros, que se refiere a estructuras cíclicas que contienen de 8 a 9 átomos en el anillo en los anteriores ejemplos.

5 El término "espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros" se refiere a una estructura espirocíclica que contiene de 7 a 10 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo) y está formada por dos o más anillos que comparten un átomo. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



10 etc.

15 El término "heterociclilo de 7 a 10 miembros con un puente" se refiere a una estructura cíclica con un puente que contiene de 7 a 10 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo) y está formada por dos o más anillos que comparten dos átomos que no son adyacentes entre sí. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a,



etc.

5 El término "heterociclilo de 5 a 6 miembros que contiene N" se refiere a una estructura cíclica que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo (incluyendo al menos un heteroátomo, en la que al menos uno de dichos heteroátomos es un átomo de nitrógeno). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidilo, imidazolidinilo, pirazolidilo, piperidinilo, piperazidinilo, morfolinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidroxazinilo, etc.

10 El término "oxo" de la presente invención se refiere a C=O, N-O, S=O o

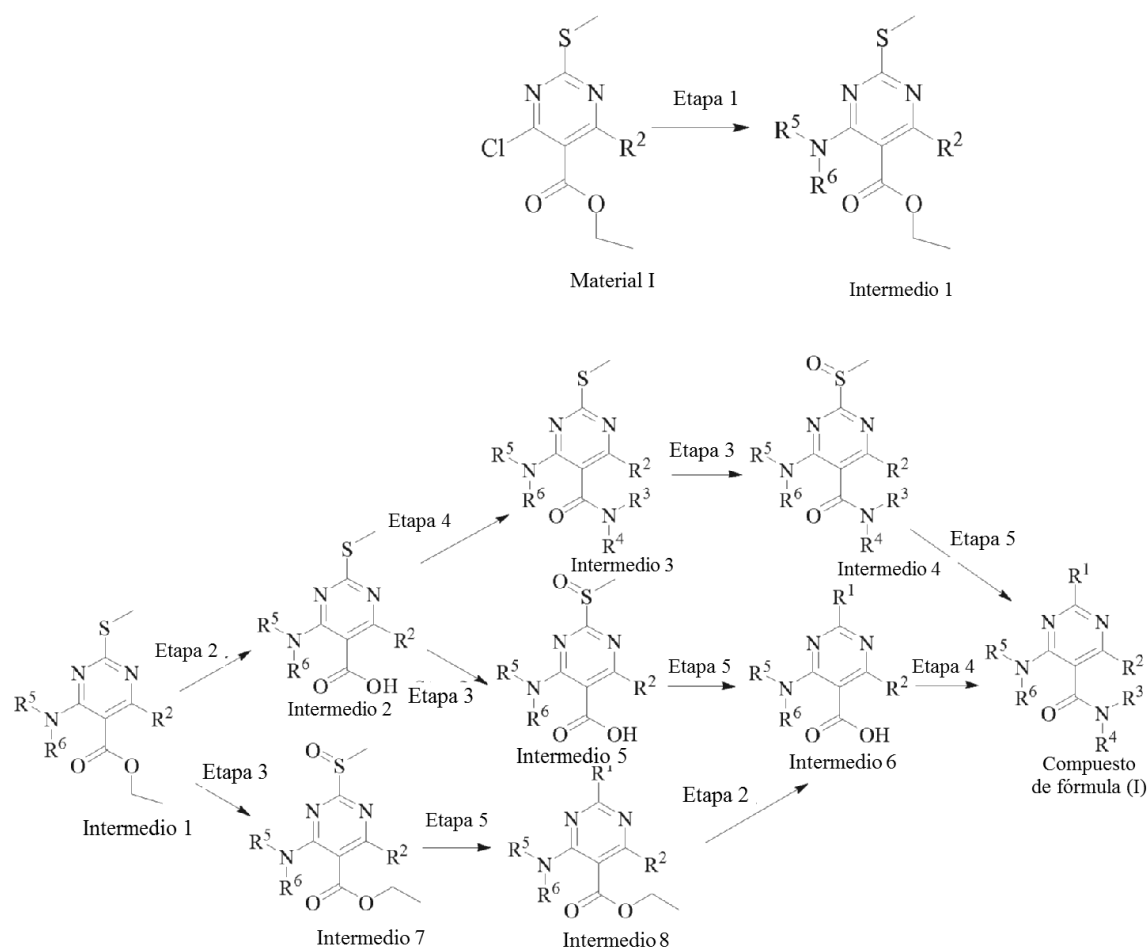


15 Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados mediante el método representado en los siguientes esquemas y/u otra tecnología conocida por los expertos en la materia, sin estar limitada al método como se describe a continuación.

Los significados de las abreviaturas de la presente invención se proporcionan como sigue.

20 THF se refiere a tetrahidrofurano,  
 DCM se refiere a diclorometano,  
 THF se refiere a tetrahidrofurano,  
 DMF se refiere a *N,N*-dimetilformamida,  
 DIEA se refiere a *N,N*-diisopropil etilamina, y  
 25 HATU se refiere a hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio.

Esquemas de reacción



## Etapas de la reacción

## 5 Etapa 1

Se disolvieron el material 1 y el material 2 en un disolvente orgánico. La solución se puso en un baño de hielo y se añadió un álcali orgánico. La reacción se llevó a cabo con agitación. Una vez completada la reacción se extrajo la mezcla de reacción. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el Intermedio 1. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre DCM o THF. El álcali orgánico es preferentemente trietilamina.

## Etapa 2

Se disolvió el correspondiente intermedio en una mezcla de un disolvente alcohólico orgánico y agua, seguido de la adición de un álcali. La reacción se llevó a cabo con agitación. Después de la reacción se eliminó el disolvente. El residuo se ajustó a ácido y se filtró para dar un sólido, que se secó a vacío para dar el correspondiente producto. Preferiblemente, la mezcla era una mezcla de etanol-agua. El álcali orgánico es preferentemente NaOH.

## Etapa 3

Se disolvió el correspondiente intermedio en un disolvente orgánico, seguido de la adición de m-CPBA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo, se secó y se concentró para dar el correspondiente producto. El disolvente orgánico es preferentemente DCM.

## 25 Etapa 4

Se disolvieron el correspondiente intermedio, el material 3 y HATU en un disolvente orgánico, y se añadió gota a gota DIEA. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta completarse la reacción, y después se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el correspondiente producto. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre DCM o THF.

## Etapa 5

Se disolvió el correspondiente intermedio en un disolvente orgánico, y se añadió el material 4. Se añadió gota a gota DIEA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente o con calentamiento. Después de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el correspondiente producto. El disolvente orgánico es preferentemente THF.

El material 2 era  $R^5R^6NH$  y se usó en la Etapa 1; el material 3 era  $R^3R^4NH$  y se usó en la Etapa 4; el material 4 era  $R^1H$  y se usó en la Etapa 5;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se definieron como anteriormente los anteriores.

## Método de preparación 1 del compuesto de Fórmula (I)

(1) se disolvió el Intermedio 1 en una mezcla de un disolvente alcohólico orgánico y agua, y se añadió un álcali. La reacción se llevó a cabo con agitación. Después de la reacción, el disolvente se eliminó. El residuo se ajustó a ácido y se filtró para dar un sólido, que se secó a vacío para dar el Intermedio 2. Preferiblemente, la mezcla era una mezcla de etanol-agua. El álcali orgánico es preferentemente NaOH.

(2) se disolvieron el Intermedio 2, el material 3 y HATU en un disolvente orgánico. Se añadió gota a gota DIEA. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta completarse la reacción, y después se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el Intermedio 3. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre DCM o THF.

(3) se disolvió el Intermedio 3 en un disolvente orgánico, seguido de la adición de m-CPBA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo, se secó y se concentró para dar el Intermedio 4. El disolvente orgánico es preferentemente DCM.

(4) se disolvió el Intermedio 4 en un disolvente orgánico, y se añadió el material 4. Se añadió gota a gota DIEA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente o con calentamiento. Después de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto de Fórmula (I) como el producto. El disolvente orgánico es preferentemente THF.

## Método de preparación 2 del compuesto de Fórmula (I)

(1) se disolvió el Intermedio 1 en una mezcla de un disolvente alcohólico orgánico y agua, y se añadió un álcali. La reacción se llevó a cabo con agitación. Después de la reacción, el disolvente se eliminó. El residuo se ajustó a ácido y se filtró para dar un sólido, que se secó a vacío para dar el Intermedio 2. Preferiblemente, la mezcla era una mezcla de etanol-agua. El álcali es preferentemente NaOH.

(2) se disolvió el Intermedio 2 en un disolvente orgánico, y se añadió m-CPBA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo, se secó y se concentró para dar el Intermedio 5. El disolvente orgánico es preferentemente DCM.

(3) se disolvió el Intermedio 5 en un disolvente orgánico, y se añadió el material 4. Se añadió gota a gota DIEA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente o con calentamiento. Después de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el Intermedio 6. El disolvente orgánico es preferentemente THF.

(4) se disolvieron el Intermedio 6, el material 3 y HATU en un disolvente orgánico. Se añadió gota a gota DIEA. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta completarse la reacción, y después se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto de Fórmula (I) como el producto. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre DCM o THF.

## Método de preparación 3 del compuesto de Fórmula (I)

(1) se disolvió el Intermedio 1 en un disolvente orgánico, y se añadió m-CPBA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente y después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo, se secó y se concentró para dar el Intermedio 7. El disolvente orgánico es preferentemente DCM.

(2) se disolvió el Intermedio 7 en un disolvente orgánico, y se añadió el material 4. Se añadió gota a gota DIEA. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente o con calentamiento. Después de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el Intermedio 8. El disolvente orgánico es preferentemente THF.

(3) se disolvió el Intermedio 8 en una mezcla de un disolvente alcohólico orgánico y agua, y se añadió un álcali. La reacción se llevó a cabo con agitación. Después de la reacción, el disolvente se eliminó. El residuo se ajustó a ácido y se filtró para dar un sólido, que se secó a vacío para dar el Intermedio 6. Preferiblemente, la mezcla era una mezcla de etanol y agua. El álcali es preferentemente NaOH.

(4) se disolvieron el Intermedio 6, el material 3 y HATU en un disolvente orgánico. Se añadió gota a gota DIEA. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta completarse la reacción, y después se añadió agua, se extrajo, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna para dar el compuesto de Fórmula (I) como el producto. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente entre DCM o THF.

Clínicamente, el compuesto de Fórmula (I) de la presente invención puede usarse en una forma libre o en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (I) de la presente invención es alcalino. Puede formar una sal ácida mediante una reacción con un ácido inorgánico u orgánico. La "sal farmacéuticamente aceptable" del compuesto de Fórmula (I) según se reivindica en la presente solicitud incluye una sal de un metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de litio, etc.; una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio, etc.; o una sal de otro metal, por ejemplo, una sal de aluminio, una sal de hierro, una sal de cinc, una sal de cobre, una sal de níquel, una sal de cobalto, etc.; una sal de un álcali inorgánico, por ejemplo, una sal de amonio; una sal de un álcali orgánico, por ejemplo, una sal de *terc*-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de un alquil éster de fenilglicina, una sal de etanodiamina, una sal de N-metilglucosamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de N,N'-dibenciletanodiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencil-fenilamina, una sal de piperazidina, una sal de tetrametilamina, una sal de tri(hidroximetil)aminometano; una sal de un haloácido, por ejemplo, una sal de fluorhidrato, una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de yodhidrato, etc.; una sal de un ácido inorgánico, por ejemplo, de nitrato, de perclorato, de sulfato, de fosfato, etc.; de un alquilsulfonato inferior, por ejemplo, de metansulfonato, de trifluorometansulfonato, de etansulfonato, etc.; de un arilsulfonato, por ejemplo, de bencensulfonato, de p-toluensulfato, etc.; una sal de un ácido orgánico, por ejemplo, de acetato, de malato, de fumarato, de succinato, de citrato, de tartrato, de oxalato, de maleato, etc.; una sal de un aminoácido, por ejemplo, de glicinato, de trimetilglicinato, de argininato, de ornitinato, de glutamato, de aspartato, etc.

Los "estereoisómeros" de los compuestos de la presente invención incluyen isómeros conformacionales e isómeros configuracionales. Los isómeros configuracionales incluyen adicionalmente los isómeros *cis-trans* y los isómeros ópticos. Los "estereoisómeros" pueden ser racematos y mezclas de los mismos, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros y diastereómeros individuales, cuando el compuesto de la presente invención posee uno o más centros quirales. Los compuestos de la presente invención pueden poseer centros asimétricos, cada uno de los cuales generan independientemente dos isómeros ópticos. Todas las posibles mezclas, los compuestos puros y los compuestos parcialmente puros de los isómeros ópticos y de los diastereómeros, están en el ámbito de la presente invención. Salvo que se especifique de otro modo, los compuestos de la presente invención incluyen los isómeros *cis* y los isómeros *trans* si los compuestos tienen dobles enlaces.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros, que tienen una diferente unión del hidrógeno por el cambio de uno o más dobles enlaces. Por ejemplo, la cetona y su forma de enol son tautómeros cetoenólicos. Los tautómeros y las mezclas de los mismos están en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales o los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden ser administrados por vía oral, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o a través del recto, etc.), a través del pulmón o por vía tópica, a mamíferos, por ejemplo, a un ser humano. La dosis diaria del compuesto de la presente invención es de entre aproximadamente 0,01 mg y 1.000 mg, preferentemente de entre 2,5 mg y 200 mg.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales o los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden constituir composiciones farmacéuticas con uno o más portadores farmacéuticos. Dichas composiciones farmacéuticas pueden elaborarse en formulaciones farmacéuticas clínicamente convencionales, y pueden ser administradas por vía oral o parenteral a los pacientes en necesidad del tratamiento, por ejemplo, comprimido, gránulo, cápsula, polvo, inyección, inhalación, preparación sublingual, jarabe, gel, ungüento, supositorio, loción, gotas nasales, pulverizador, preparación transdérmica, etc. Las preparaciones pueden prepararse de forma convencional mediante la adición de portadores farmacéuticos, por ejemplo, excipiente, aglutinante, humidificante, agente disgregante, agente espesante, etc.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales o los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden constituir composiciones farmacéuticas con uno o más segundos agentes terapéuticamente activos; en las que los agentes terapéuticamente activos se seleccionan entre el grupo que consiste en un vasodilatador, la prostaglandina E1, la prostaciclina, un bloqueante del  $\alpha$ -adrenorreceptor, un bloqueante mixto  $\alpha,\beta$ , un bloqueante  $\alpha$ , un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, un bloqueante del  $\alpha$ 2-adrenorreceptor, un inhibidor de la ECA, inhibidor de la NEP, un agente dopaminérgico central, el péptido intestinal vasoactivo, un bloqueante del canal de calcio, tiazinas y la mezcla de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales o los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención tienen una buena actividad de inhibición de la PDE-5 (fosfodiesterasa 5), y pueden usarse en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual y de enfermedades con síntomas del tracto urinario inferior, o para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática y disfunción sexual femenina; preferentemente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada entre disfunción eréctil, vejiga hiperactiva e hiperplasia prostática benigna.

Los efectos beneficiosos de los compuestos de la presente invención están ilustrados adicionalmente mediante los siguientes estudios *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, no deben ser interpretados como una admisión de que los compuestos de la presente invención únicamente poseen los siguientes efectos beneficiosos.

5 Experimento 1: medición de la actividad enzimática *in vitro*

I

10 Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

Enzima PDE-5A: enzima PDE-5 humanizada, SignalChem, n.º de cat. 93-31G-20.

Método: ensayo enzimático, ensayo de Caliper Mobility-Shift de la PDE-5A:

15 el compuesto de prueba se pesó de forma precisa, se disolvió en DMSO, se mezcló concienzudamente y se formuló a 10 mM. La solución madre anterior se diluyó hasta una concentración de 0,5 mM con DMSO, y después se diluyó en gradiente con un factor de dilución de 3,162, dando como resultado 11 concentraciones en total.

20 A una placa de 96 pocillos se añadieron 20 µl de FL-GMPc 10 µM como sustrato; después se añadió 1 µl de la solución del compuesto en DMSO o una solución de DMSO sin el compuesto, y después se añadieron 29 µl de tampón de la enzima PDE-5A a 1,38 ng/µl (Hepes 100 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,002 % de Brij-35). La concentración final máxima del compuesto era de 10 µM. La placa se incubó a 30 °C durante 1 h y después se añadieron 20 µl de DETA 70 µM para detener la reacción. Se transfirieron 26 µl de la solución de cada pocillo a una

25 placa de 384 pocillos. La conversión se leyó con un lector EZ II. El índice de inhibición se calculó mediante la siguiente fórmula, y se usó para calcular la CI<sub>50</sub> mediante el Prism 5.0.

Índice de inhibición = [Conversión (ZPE) - Conversión (muestra)] x 100 / [Conversión (ZPE) - Conversión (HPE)]

Nota: HPE: control sin enzima; ZPE: control sin un compuesto de prueba

30 Resultados y conclusiones:

Se demostró que todos los compuestos de los ejemplos de la presente invención mostraban una CI<sub>50</sub> menor de 1 µM sobre la enzima PDE-5A, y tienen un efecto inhibitor sobre la enzima PDE-5A. La actividad de los compuestos preferibles es como sigue.

35

Tabla 1. CI<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención sobre la PDE-5A

Compuesto	PDE-5A (nM)	Compuesto	PDE-5A (nM)
Compuesto 1	6,04	Avanafil	12,25
Compuesto 2	2,12	Avanafil	17,32
Compuesto 3	12,88	Avanafil	9,29
Compuesto 4	4,63	Avanafil	17,32
Compuesto 5	17,4	Avanafil	17,32
Compuesto 6	4,25	Avanafil	17,32
Compuesto 8	13,2	Avanafil	17,32
Compuesto 9	23,2	Avanafil	17,32
Compuesto 11	4,02	Avanafil	17,32
Compuesto 15	26,76	Avanafil	12,53
Compuesto 21	17,31	Avanafil	10,77
Compuesto 25	47,01	Avanafil	10,77
Compuesto 27	10,39	Avanafil	10,77
Compuesto 28	22,65	Avanafil	10,77
Compuesto 32	4,63	Avanafil	10,77
Compuesto 34	34,88	Avanafil	20,86
Compuesto 35	47,22	Avanafil	20,86
Compuesto 36	52,42	Avanafil	20,86
Compuesto 37	33,33	Avanafil	20,86
Compuesto 39	21,37	Avanafil	26,04

Compuesto	PDE-5A (nM)	Compuesto	PDE-5A (nM)
Compuesto 40	11,88	Avanafil	26,04
Compuesto 41	22,91	Avanafil	26,04
Compuesto 43	15,4	Avanafil	8,557
Compuesto 46	14,9	Avanafil	6,993

Conclusiones: mediante la Tabla 1 se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen una buena actividad inhibidora sobre la enzima PDE-5A.

#### 5 Experimento 2: medición de la actividad enzimática *in vitro*

Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente. El Compuesto 88 (WO-88) fue divulgado en el documento WO200119802A, cuya estructura y método de preparación se describieron en el Ejemplo 55.

Fuente de la enzima PDE-5: plaquetas sanguíneas humanas

Método: ensayo enzimático

Se incubó el compuesto de prueba o el disolvente a 25 °C durante 15 min con una solución de la enzima (35 µg/ml) en tampón Tirs-HCl a pH 7,5. Después se añadieron GMPc 1 µM y [<sup>3</sup>H] GMPc 0,01 µM para activar la reacción. La mezcla se incubó durante 20 min. La reacción se detuvo a 100 °C. Mediante la adición de nucleotidasa de veneno de serpiente, el producto [<sup>3</sup>H] GMP se convirtió en [<sup>3</sup>H] Guanosina, que se separó con una resina AG1-X2. Después se midió la cantidad de [<sup>3</sup>H] Guanosina. La concentración inicial del compuesto de prueba era de 1 µM, y se diluyó sucesivamente en un gradiente semilogarítmico para dar como resultado 8 concentraciones.

La CI<sub>50</sub> fue analizada y calculada mediante el programa informático MathIQTM (ID Business Solutions Ltd., Reino Unido).

Todos los compuestos de los ejemplos de la presente invención muestran una CI<sub>50</sub> menor de 1 µM sobre la enzima PDE-5, y tienen un efecto inhibidor sobre la enzima PDE-5. La actividad de los compuestos preferibles es como sigue.

Tabla 2. CI<sub>50</sub> del compuesto de la presente invención sobre la PDE-5

Compuesto	PDE-5 (nM)
Compuesto 1	6,04
Compuesto 3	0,91
Compuesto 11	1,31
Compuesto 38	0,8
Compuesto 46	0,31
Compuesto 48	7,99
Compuesto 50	7,72

30 Conclusiones: mediante la Tabla 2 se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen una buena actividad inhibidora sobre la PDE-5.

Tabla 2-1. CI<sub>50</sub> del compuesto de la presente invención sobre la PDE-5 (repetición del Ejemplo 2)

Compuesto	PDE-5 (nM)
Compuesto 11	0,41
WO-88	0,59

35 Mediante la repetición del Ejemplo 2 se demostró que el efecto inhibidor del Compuesto 11 de la presente invención era similar al del Compuesto WO-88.

#### Experimento 3: medición *in vitro* de la actividad enzimática sobre la enzima PDE-6

40 Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

Fuente de la enzima: PDE-6, PDE-6 de retina bovina



Método: se incubó el compuesto de prueba o el disolvente a 25 °C durante 15 min con una solución de la enzima (0,2 µg/ml) en tampón Tirs-HCl a pH 7,5. Después se añadieron GMPc 100 µM y [<sup>3</sup>H] GMPc 0,03 µM para activar la reacción. La mezcla se incubó durante 20 min. La reacción se detuvo a 100 °C. Mediante la adición de nucleotidasa de veneno de serpiente, el producto [<sup>3</sup>H] GMP se convirtió en [<sup>3</sup>H] Guanosina, que se separó con una resina AG1-X2. Se midió la cantidad de [<sup>3</sup>H] Guanosina. La concentración inicial del compuesto de prueba era de 10 µM, y se diluyó sucesivamente en un gradiente semilogarítmico para dar como resultado 8 concentraciones.

Tabla 3. CI<sub>50</sub> del compuesto de la presente invención sobre la PDE-6

Compuesto	PDE-6 (nM)
Compuesto 3	8,89
Compuesto 11	61
Compuesto 38	58
Compuesto 46	310
Compuesto 48	1.110
Compuesto 50	660

Experimento 4: medición *in vitro* de la actividad farmacológica sobre la enzima PDE-11

Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

Método: ensayo enzimático, ensayo de Caliper Mobility-Shift de la PDE-11

El compuesto de prueba se pesó de forma precisa, se disolvió en DMSO, se mezcló concienzudamente y se formuló a 10 mM. La solución madre anterior se diluyó hasta una concentración de 0,5 mM con DMSO, y después se diluyó en gradiente en un factor de dilución de 3,162, dando como resultado 11 concentraciones en total.

A una placa de 96 pocillos se añadieron 20 µl de FL-GMPc 10 µM como sustrato; después se añadió 1 µl de una solución del compuesto en DMSO o una solución de DMSO sin el compuesto; y después se añadieron 29 µl de tampón de la enzima PDE-11 a 0,28 ng/µl (Hepes 100 mM a pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,002 % de Brij-35). La concentración final máxima del compuesto era de 10 µM. La placa se incubó a 30 °C durante 1 h y después se añadieron 20 µl de DETA 70 µM para detener la reacción. Se transfirieron 26 µl de la solución de cada pocillo a una placa de 384 pocillos. La conversión se leyó con un lector EZ II. El índice de inhibición se calculó mediante la siguiente fórmula, y se usó para calcular la CI<sub>50</sub> mediante Prism 5.0.

Índice de inhibición = [Conversión (ZPE) - Conversión (muestra)] x 100 / [Conversión (ZPE) - Conversión (HPE)]

Nota: HPE: control sin enzima; ZPE: control sin compuesto

Tabla 4 CI<sub>50</sub> del compuesto de la presente invención sobre la PDE-11

Compuesto	PDE-11 (µM)
Compuesto 1	> 10
Compuesto 2	> 10
Compuesto 4	> 10
Compuesto 5	> 10
Compuesto 6	> 10
Compuesto 7	> 10
Compuesto 8	> 10
Compuesto 9	> 10
Compuesto 11	> 10
Compuesto 14	> 10
Compuesto 18	> 10
Compuesto 42	> 10
Compuesto 44	> 10
Compuesto 46	> 10

Compuesto	PDE-11 (µM)
Compuesto 47	> 10

Conclusión del experimento de la actividad enzimática *in vitro*:

5 Mediante la comparación de los datos de la actividad enzimática de los compuestos sobre la enzima PDE-5 y la enzima PDE-6 en el Experimento 2 hasta el Experimento 4, se obtuvo la selectividad de los compuestos de la presente invención sobre la enzima PDE-5 y la enzima PDE-6 P como sigue.

Tabla 4-1. Selectividad enzimática de los compuestos sobre la PDE-5 y la PDE-6

Compuesto	PDE-5 (CI <sub>50</sub> nM)	PDE-6 (CI <sub>50</sub> nM)	Selectividad (PDE-6/PDE-5)
Compuesto 3	0,91	8,89	98
Compuesto 11	0,41	61	148
Compuesto 38	0,8	58	73
Compuesto 46	0,31	310	1.000
Compuesto 48	7,99	1.110	140
Compuesto 50	7,72	660	85
Selectividad (%) =	CI <sub>50</sub> para la PDE-6 / CI <sub>50</sub> para la PDE-5 x 100 %		

10 Según la Tabla 4-1, cuanto mayor es la proporción entre la CI<sub>50</sub> de la PDE-6 y la CI<sub>50</sub> de la PDE-5, mejor era la selectividad sobre la enzima PDE-5. Cuando la selectividad era > 70, la selectividad del compuesto sobre la enzima PDE-5 era alta. Al comparar la inhibición selectiva sobre la PDE-5 y la PDE-6, se encontró que los Compuestos 3, 11, 38, 48 y 50 de la presente invención tenían una selectividad mayor sobre la enzima PDE-5 que sobre la PDE-6.

15 Además, en la Tabla 4 se demuestra que las CI<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención sobre la enzima PDE-11 eran todas > 10 µM, mientras que las CI<sub>50</sub> de los compuestos de la presente invención sobre la PDE-5 eran todas menores de 10 nM. La selectividad obtenida para la CI<sub>50</sub> sobre la enzima PDE-11/CI<sub>50</sub> sobre la PDE-5 era superior a 1.000, lo que indicaba que la selectividad de los compuestos de la presente invención sobre la enzima PDE-5 era mayor que la selectividad sobre la PDE-11.

20 Experimento 5: ensayo de la actividad farmacológica *in vivo* (inyección intravenosa)

25 Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

Método:

30 Después de acomodarse al entorno, los conejos de Nueva Zelanda fueron cogidos cada día. Cuando los conejos estaban acostumbrados a ser cogidos repetidamente, comenzó la administración del fármaco. Los animales fueron divididos aleatoriamente en grupos según el peso. Los compuestos de prueba se disolvieron por separado en flujo menstrual. (Tabla 5: el avanafil y el Compuesto 11 se disolvieron por separado en PEG-400 al 60 % + ácido clorhídrico 0,1 M al 23 % + agua para inyección al 17 %; Tabla 6: el avanafil se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 1 M al 2,5 % + una solución de NaCl para inyección, el Compuesto 38 se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 1 M al 1,25 % + una solución de NaCl para inyección). Los correspondientes compuestos de prueba fueron inyectados en las venas auriculares de los animales de cada grupo. La dosis de los compuestos de la Tabla 5 era de 10 mg/kg, y el volumen de administración era de 1 ml/kg. La dosis de los compuestos de la Tabla 6 era de 10 mg/kg, y el volumen de administración era de 2 ml/kg. Se inyectaron por vía intravenosa 0,2 mg/kg de nitroprusiato sódico a los conejos 5 min después de la administración de los compuestos de prueba, con un volumen de administración de 0,5 ml/kg.

La longitud del pene del conejo se midió con un calibre digital antes y 10, 15, 30, 50, 60, 90 y 120 min después de la administración. Se evitó que el calibre tocara el pene del conejo durante las mediciones.

45 Tabla 5. Efecto de la administración intravenosa sobre la longitud del pene de conejo de Nueva Zelanda (AUC)

Compuesto	AUC (mm x min)
Avanafil	317,9
Compuesto 11	323,3

Tabla 6. Efecto de la administración intravenosa sobre la longitud del pene de conejo de Nueva Zelanda (AUC)

Compuesto	AUC (mm x min)
Avanafil	421,2
Compuesto 38	772,8

Conclusiones: en la Tabla 5 y en la Tabla 6 se demostró que los compuestos de la presente invención pueden favorecer la erección del pene del conejo de Nueva Zelanda.

5

Experimento 6: ensayo de la actividad farmacológica *in vivo* (administración oral)

Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

10

Método:

Después de acomodarse al entorno, los conejos de Nueva Zelanda fueron cogidos cada día. Cuando los conejos estaban acostumbrados a ser cogidos repetidamente, comenzó la administración del fármaco. Los animales fueron divididos aleatoriamente en grupos según el peso, con 6 conejos en cada grupo. Los compuestos de prueba se disolvieron por separado en flujo menstrual. (El avanafil y el Compuesto 38 se suspendieron por separado en metil celulosa al 0,5 %). Los correspondientes compuestos de prueba fueron administrados por vía oral a los animales de cada grupo. La dosis era de 100 mg/kg, y el volumen de administración era de 1 ml/kg. La longitud del pene del conejo se midió con un calibre digital antes y 5, 10, 15, 30, 50, 60, 90, 120, 180 y 240 min después de la administración. Se evitó que el calibre tocara el pene del conejo durante las mediciones.

15

20

Tabla 7. Efecto de la administración oral sobre la longitud del pene del conejo de Nueva Zelanda (AUC)

Compuesto	AUC (mm x min)
Avanafil	199,4
Compuesto 38	802,7

25

Conclusiones: en la Tabla 7 se demostró que los compuestos de la presente invención pueden favorecer la erección del pene del conejo de Nueva Zelanda.

Experimento 7: ensayo de la actividad farmacológica *in vivo* (administración oral)

Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente y que se prepararon según los métodos del Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el avanafil fue adquirido comercialmente, cuya estructura se mostró anteriormente.

30

Método:

Después de acomodarse al entorno, los conejos de Nueva Zelanda fueron cogidos cada día. Cuando los conejos estaban acostumbrados a ser cogidos repetidamente, comenzó la administración del fármaco. Los animales fueron divididos aleatoriamente en grupos según el peso, con 6 conejos en cada grupo. Los compuestos de prueba se disolvieron por separado en flujo menstrual (El avanafil y el Compuesto 11 se suspendieron por separado en metil celulosa al 0,5 %). Los correspondientes compuestos de prueba fueron administrados por vía oral a los animales de cada grupo. La dosis era de 70 mg/kg, y el volumen de administración era de 1 ml/kg. Se inyectó SNP (0,2 mg/kg, 0,5 ml/kg) en las venas auriculares de los conejos 60 min después de la administración de los compuestos de prueba. La longitud del pene del conejo se midió con un calibre digital antes y 10, 15, 30, 50, 60, 65, 70, 75, 90, 110, 120 y 180 min después de la administración. Se evitó que el calibre tocara el pene del conejo durante las mediciones.

35

40

45

Tabla 8. Efecto de la administración oral sobre la longitud del pene del conejo de Nueva Zelanda (AUC)

Compuesto	AUC (mm x min)
Compuesto 3	46,26
Compuesto 11	540,7
Compuesto 38	654,0

Conclusiones: en la Tabla 8 se demostró que los compuestos de la presente invención pueden favorecer la erección del pene del conejo de Nueva Zelanda.

50

Experimento 8: detección del efecto inhibitor de los compuestos de la presente invención sobre el canal de potasio hERG mediante el método del pinzamiento zonal

La corriente de salida de potasio de rectificación retardada humana activada rápidamente (IKr) está mediada principalmente por el canal iónico hERG y está implicada en la repolarización de la célula muscular cardíaca humana. Clínicamente, el bloqueo de la corriente por parte un fármaco es la principal causa del síndrome de prolongación del intervalo QT, la arritmia aguda e incluso una muerte súbita. El propósito principal del experimento es ensayar el efecto bloqueante de los compuestos de la presente invención sobre el canal hERG, y determinar la mitad de la concentración inhibitora máxima (CI<sub>50</sub>) de los compuestos.

El experimento incluía principalmente: (1) el registro de la corriente del hERG mediante la técnica del pinzamiento zonal sobre la línea celular CHO-K1 que expresa de forma estable el canal hERG; (2) calcular el índice de inhibición de cada concentración según la corriente de cola del hERG; (3) probar cada compuesto a 5 concentraciones para calcular la CI<sub>50</sub>; (4) probar 2 células a cada concentración; (5) un control positivo.

#### 1. Información de los compuestos de prueba

Compuesto de prueba: algunos compuestos de la presente invención, cuyas estructuras se mostraron anteriormente, se prepararon según el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54; el vardenafilo y el avanafilo fueron adquiridos comercialmente, cuyas estructuras se mostraron anteriormente. Las estructuras y la síntesis del Compuesto 88 (WO-88) y del Compuesto 93 (WO-93) según se divulgan en el documento WO200119802A se describieron en el Ejemplo 55 y en el Ejemplo 56.

Fármaco para el control positivo: clorhidrato de amitriptilina (Sigma-Aldrich, un patrón internacional de bloqueante del canal de hERG)

Fuente: Sigma-Aldrich, Inc., 3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103, EE.UU.

Número de lote: 039K1600

Cantidad: 9,62 mg

Contenido mínimo: 98 %

#### 2. Preparación de la solución y de los compuestos

Solución extracelular (mM): ácido *N*-2-hidroxietilpiperazin-*N'*-2-etansulfónico (HEPES) 10, NaCl 145, KCl 4, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1, Glucosa 10, ajustada a un pH de 7,4 con hidróxido de sodio 1 N; ajustada a una presión osmótica de 290-300 mOsm; conservada a 4 °C después de la filtración.

Solución de la pipeta (en mM): KCl 120, KOH 31,25, CaCl<sub>2</sub> 5,374, MgCl<sub>2</sub> 1,75, etilenglicol-bis(β-aminoetil éter)-ácido *N,N,N',N'*-tetraacético (EGTA) 10, HEPES 10, Na<sub>2</sub>-ATP 4, ajustada a un pH de 7,2 con hidróxido de potasio 1 N; ajustada a una presión osmótica de 280-290 mOsm; conservada a -20 °C después de la filtración.

Preparación de los compuestos: algunos de los compuestos de la presente invención y el clorhidrato de amitriptilina como fármaco de control positivo se disolvieron por separado en DMSO al 100 % (Merck, 61850125001730), después se prepararon en soluciones madre a 30 mM. Antes del experimento las soluciones madre anteriores se diluyeron con DMSO hasta una concentración de 1.000 veces la concentración experimental. Después, las soluciones diluidas se diluyeron adicionalmente con la solución extracelular a 1:1.000 hasta la concentración experimental requerida. La concentración final de DMSO en la solución extracelular se mantuvo al 0,1 %.

#### 3. Línea celular

La línea celular estable CHO-hERG se adquirió en AVIVA Company. Se registró la corriente del hERG en la línea celular. Con fines de control de calidad, la menor resistencia en precinto no era menor de 500 MQ, y la corriente del hERG no era menor de 0,4 nA.

#### 4. Prueba electrofisiológica

Se registró la corriente del hERG mediante una técnica de pinzamiento local de célula completa. Se añadió la suspensión celular a una placa de cultivo de 35 mm. La placa de cultivo se puso en la tabla del objetivo de un microscopio invertido. Tras la adherencia de las células se llevó a cabo una perfusión con la solución extracelular a un caudal de 1-2 ml/min.

Se controló un microelectrodo de vidrio con una resistencia de punta de pipeta de 2-5 MQ mediante un manipulador de microelectrodos a través de un proceso en dos etapas. Después de establecer el registro de célula completa, el potencial del pinzamiento se mantuvo a -80 mV. La célula fue despolarizada a +60 mV mediante la aplicación de un estímulo de voltaje, y después se repolarizó a -50 mV para obtener la corriente de cola del hERG. El registro se llevó a cabo después de estabilizarse la corriente. La perfusión extracelular se inició a partir de la menor concentración, con 5-10 min para cada concentración hasta que la corriente fue estable, y después se llevó a cabo con la concentración siguiente.

## 5. Recolección y análisis de los datos

La aportación del estímulo y la recolección de las señales fueron llevadas a cabo mediante una conversión A/D-D/A usando los programas informáticos Digidata 1440 (Molecular Devices) y pCLAMP (Versión 10.2, Molecular Devices). La amplificación de la señal se llevó a cabo con un amplificador de pinzamiento zonal (Multiclamp 700B, Molecular Devices), con un filtro de 1 KHz. El análisis adicional de los datos y el ajuste de la curva fueron realizados mediante Clampfit (versión 10.2, Molecular Devices) y Prism. Los datos se presentaron como el valor medio  $\pm$  la desviación típica.

En el proceso de análisis de los datos, el valor del pico y de la línea de base de la corriente de cola fueron corregidos cuando se determinaba el efecto bloqueante sobre el hERG. El efecto del compuesto a diferentes concentraciones fue representado mediante el índice de inhibición de la corriente de cola. La  $CI_{50}$  se obtuvo mediante el ajuste con una ecuación logística.

$$y = \left[ \frac{\text{máx} - \text{mín}}{1 + \left( \frac{[\text{fármaco}]}{CI_{50}} \right)^{nH}} \right] + \text{mín}$$

y: índice de inhibición; máx.: 100 %; mín.: 0 %; [fármaco]: concentración del compuesto de prueba; nH: pendiente;  $CI_{50}$ : mitad de la concentración inhibitoria máxima del compuesto de prueba

## 6. Resultado

En este experimento, el efecto bloqueante de los compuestos sobre la corriente del hERG fue detectado mediante técnicas de pinzamiento zonal de célula completa sobre la línea celular CHO-K1 que expresaba de forma estable el canal hERG.

La mitad de la concentración inhibitoria máxima ( $CI_{50}$ ) del compuesto de prueba se obtuvo mediante un mejor ajuste con una ecuación logística. El efecto bloqueante sobre el hERG se muestra en la Tabla 1. La amitriptilina es uno de los fármacos más ampliamente usados para el bloqueo de la corriente del hERG. Por lo tanto, se usó como control positivo en el estudio. El resultado se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9.  $CI_{50}$  de los compuestos de la presente invención sobre la corriente del hERG registrada sobre la línea celular estable CHO-K1

Compuesto	$CI_{50}$ (mM)
Avanafil	14,57
Vardenafil	21,96
Compuesto 3	> 27,80
Compuesto 11	> 30
Compuesto 48	8,76
Compuesto 50	> 30
WO-88	> 30
WO-93	> 30

En la Tabla 9 se demuestra que ninguno de los Compuestos 3, 11 y 50 de la presente invención tuvo un efecto inhibitor significativo sobre el canal hERG, y que el Compuesto 48 tuvo un ligero efecto inhibitor sobre el canal hERG, lo que sugiere que los compuestos de la presente invención podrían evitar de forma eficaz el síndrome de prolongación del intervalo QT en su aplicación clínica.

Experimento 9: ensayo de la farmacocinética (PK) de los compuestos de la presente invención en ratas SD

1. Diseño experimental

	Número de animal	Género	Vía de administración	Momento de la recolección de sangre	Tipo de muestra
Compuesto 2, 14, 21, 32, 38, 39, 40, 41	3 *	macho	Administración intragástrica (po)	0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	plasma
	3 *	macho	Inyección intravenosa (iv)	0 min, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	
Compuesto 11, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, WO-88, WO-93	3 *	macho	Administración intragástrica (po)	0,17 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	
	3 *	macho	Inyección intravenosa (iv)	0,083 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	
Compuesto 43, 46	3 *	macho	Administración intragástrica (po)	0,17 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	
	3 *	macho	Inyección intravenosa (iv)	0,083 h, 0,25 h, 0,5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h	

Nota: \* se refiere a 3 animales/compuesto/grupo de dosificación

2. Compuesto de prueba

5 Los Compuestos 1-54 de la presente invención se prepararon mediante los métodos descritos en el Ejemplo 1 hasta el Ejemplo 54 de la presente invención.

10 El fármaco de control avanafil, cuya estructura fue establecida anteriormente, fue adquirido comercialmente.

El Compuesto 88 (WO-88) y el Compuesto 93 (WO-93) según se divulgan en el documento WO200119802A, fueron sintetizados según se describe en el Ejemplo 55 y en el Ejemplo 56.

Disolución:

15 El fármaco de control avanafil se disolvió en ácido clorhídrico 0,1 M diluido al 10 % (diluido al 1:100) + solución salina normal al 90 %;

los Compuestos 2 y 11 se disolvieron en DMSO al 5 % + PEG 400 al 60 % + agua para inyección estéril al 35 %;

20 el Compuesto 14 se disolvió en DMSO al 1 % + 99 % de (solución acuosa de PEG 400 al 50 %);

el Compuesto 21 se disolvió en DMSO al 5 % + 60 % de PEG 400 + agua para inyección estéril al 35 %;

el Compuesto 32 se disolvió en DMSO al 5 % + PEG 400 al 60 % + agua para inyección estéril al 35 %; (iv), o se disolvió en NMP al 1 % + solutol al 2 % + agua para inyección estéril al 97 % (po);

25 el Compuesto 38 se disolvió en DMSO al 5 % + 95 % de (solución de HP-β-CD al 6 %);

el Compuesto 39 se disolvió en DMSO al 5 % + 94 % de (solución de HP-β-CD al 6 %) + solución de HCl 0,1 M al 1 %;

el Compuesto 40 se disolvió en DMSO al 5 % + 93,5 % de (solución de HP-β-CD al 6 %) + solución de HCl 0,1 M al 1,5 %;

el Compuesto 41 se disolvió en DMSO al 5 % + 93 % de (solución de HP-β-CD al 6 %) + solución de HCl 0,1 M al 2 %;

30 el Compuesto 43 se disolvió en una solución acuosa de ácido clorhídrico a 0,2 mol/l al 1,2 % + inyección de glucosa al 5 %;

el Compuesto 46 se disolvió en inyección de glucosa al 5 %;

los Compuestos 48, 50 y 51 se disolvieron en inyección de cloruro de sodio al 0,9 %;

los Compuestos 49 y 54 se disolvieron en solutol al 5 % + 95 % de (inyección de cloruro de sodio al 0,9 %);

35 el Compuesto 52 se disolvió en solutol al 4,3 % + 95,7 % de (inyección de cloruro de sodio al 0,9 %);

el Compuesto 53 se disolvió en solutol al 5 % + 95 % de (inyección de cloruro de sodio al 5 %, ajustada a un pH de aproximadamente 4);

el Compuesto WO-88 se disolvió en DMF al 10 % + agua para inyección estéril al 90 %;

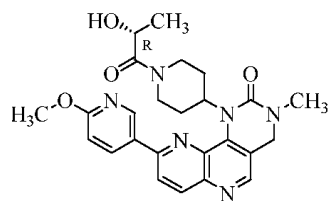
el Compuesto WO-93 se disolvió en DMF al 30 % + PEG 400 al 20 % + agua para inyección estéril al 50 %;

40 el patrón interno para los Compuestos 14, 43 y 46 era vardenafil, que fue adquirido comercialmente y tenía una estructura según se ha establecido anteriormente;

el patrón interno para los Compuestos 11, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, WO-88 y WO-93 era avanafil, que fue adquirido comercialmente y tenía una estructura según se ha establecido anteriormente;

el patrón interno para los Compuestos 2, 21, 32, 38, 39, 40 y 41 era el Compuesto Q, cuya estructura es

45



y se preparó según el método como se ha descrito en el Ejemplo Q.

### 5 3. Equipo

Instrumento: CL-EM/EM API 4000 o CL-EM/EM API 3000

Columna cromatográfica: Agilent XDB C<sub>18</sub> (de 2,1 x 50 mm, 5 µm) o Waters C18 (de 2,10 x 50 mm, 5 µm)

### 10 4. Administración del fármaco a los animales y recolección de la sangre

Compuesto	Inyección intravenosa (IV)		Administración intragástrica (PO)	
	Dosis (mg/kg)	Volumen de la dosis (ml/kg)	Dosis (mg/kg)	Volumen de la dosis (ml/kg)
Avanafil	2	2	2	2
Compuesto 2	1	2	2	4
Compuesto 11	1	2	1	2
Compuesto 14	1	2	1	2
Compuesto 32	1	2	2	4
Compuesto 38	1	2	2	4
Compuesto 40	1	2	2	4
Compuesto 41	1	2	2	4
Compuesto 43	1	2	2	4
Compuesto 46	1	1	2	2
Compuesto 48	2	2	5	5
Compuesto 49	2	2	5	5
Compuesto 50	2	2	5	5
Compuesto 51	2	2	5	5
Compuesto 52	2	2	5	5
Compuesto 53	2	2	5	5
Compuesto 54	2	2	5	5
WO-88	1	2	1	2
WO-93	1	2	1	2

15 Recolección de la sangre de la rata: el animal fue inmovilizado. La cola se calentó con un baño de agua 10 min antes de momento de la recolección. Se recogieron aproximadamente 200 µl de sangre completa de la vena de la cola. La sangre recogida se recogió en tubos con anticoagulante que contienen heparina sódica. Las muestras de sangre se centrifugaron a 4 °C a 8.000 rpm durante 6 min para dar las muestras de plasma, que deben ser preparadas en los 30 min posteriores a la recolección de la sangre. Las muestras de plasma se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta la prueba.

### 20 5. Método

#### 5.1 Compuestos 2, 14, 21

- 25 (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 5 min;
- (2) se midieron de forma precisa 20 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) se añadieron 800 µl de la solución del patrón interno;
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 10 min y se centrifugó durante 5 min (12.000 rpm);
- 30 (5) se midieron de forma precisa 600 µl del sobrenadante en una placa de 96 pocillos y se secó bajo N<sub>2</sub>;
- (6) se añadieron 200 µl de una solución mixta (metanol:agua = 7:3), mezclada vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

5.2 Compuestos 32, 38, 39, 40, 41, 43, 46

- (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 5 min;
- (2) se midieron de forma precisa 20 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) se añadieron 200 µl de la solución del patrón interno;
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 3 min y se centrifugó durante 5 min (12.000 rpm);
- (5) se midieron de forma precisa 100 µl de sobrenadante y se añadieron 100 µl de agua, y la mezcla resultante se mezcló vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

5.3 Fármaco de control avanafilo, Compuestos 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54

- (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 5 min;
- (2) se midieron de forma precisa 20 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) se añadieron 200 µl de de la solución del patrón interno;
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 3 min y se centrifugó durante 5 min (12.000 rpm);
- (5) se midieron de forma precisa 50 µl de sobrenadante y se añadieron 150 µl de agua, y la mezcla resultante se mezcló vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

5.4 Compuesto 11

- (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 3 min;
- (2) se midieron de forma precisa 30 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) se añadieron 30 µl de de la solución del patrón interno (100 ng/ml) y 200 µl de agua, después se añadió 1 ml de una solución de MTBE;
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 10 min y se centrifugó durante 5 min (10.000 rpm);
- (5) se midieron de forma precisa 400 µl de sobrenadante y se secaron bajo N<sub>2</sub>; se añadieron 200 µl de una solución mixta (metanol:agua = 1:1), se mezcló vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

5.5 Compuesto WO-88

- (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 3 min;
- (2) se midieron de forma precisa 20 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) se añadieron 200 µl de de la solución del patrón interno en metanol (que contiene avanafilo como patrón interno a 50 ng/ml);
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 3 min y se centrifugó durante 5 min (12.000 rpm);
- (5) se midieron de forma precisa 100 µl de sobrenadante y se añadieron 100 µl de agua, y la mezcla resultante se mezcló vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

5.6 Compuesto WO-93

- (1) el compuesto de prueba se retiró del congelador (-80 °C), se descongeló a la temperatura ambiente, y después se agitó vorticialmente durante 3 min;
- (2) se midieron de forma precisa 20 µl del compuesto de prueba en un tubo de centrifuga de 1,5 ml;
- (3) 600 µl de la solución del patrón interno de MTBE (que contiene avanafilo como patrón interno a 10 ng/ml);
- (4) la mezcla se agitó vorticialmente durante 10 min y se centrifugó durante 5 min (12.000 rpm);
- (5) se midieron de forma precisa 400 µl de sobrenadante y se secaron bajo N<sub>2</sub>; se añadieron 200 µl de una solución mixta (metanol:agua = 1:1), se mezcló vorticialmente, y se analizó mediante una CL-EM/EM.

6. Análisis de los datos

Se usó el resultado emitido por Analyst 1.5.1 de AB Company como la concentración de la muestra probada (muestra de plasma). El valor medio, la desviación típica, el coeficiente variable y similares fueron calculados mediante Microsoft Excel (excepto para el resultado, emitido directamente por Analyst 1.5.1). Los parámetros de la PK fueron calculados mediante el programa informático Pharsight Phoenix 6.2. Fórmula para el cálculo de la biodisponibilidad oral:

$$\% \text{ de } F = \text{AUCinf}_{\text{-po}} * \text{Dosis}_{\text{iv}} / \text{AUCinf}_{\text{-iv}} * \text{Dosis}_{\text{po}}$$



Tabla 10. Evaluación de la PK de los compuestos en ratas después de una inyección intravenosa

Compuesto de prueba	Dosis (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	Cl <sub>obs</sub> (l/h/kg)	Vss <sub>obs</sub> (l/kg)
Avanafil	2	0,53	382	5,31	3,56
Compuesto 2	1	1,78	219	4,63	10,57
Compuesto 11	1	2,40	858	1,18	3,44
Compuesto 14	1	1,47	237	4,26	8,73
Compuesto 32	1	1,68	212	4,81	12,05
Compuesto 38	1	3,50	1.033	1,01	4,47
Compuesto 40	1	2,73	205	4,88	16,40
Compuesto 41	1	0,83	188	5,35	6,62
Compuesto 43	1	1,3	318	3,23	5,18
Compuesto 46	1	13,9	214	4,74	86,40
Compuesto 48	2	4,4	2.062	1,02	4,59
Compuesto 49	2	3,9	3.862	0,52	2,46
Compuesto 50	2	4,1	2.582	0,78	4,48
Compuesto 51	2	8,8	4.402	0,47	5,58
Compuesto 52	2	4,6	3.713	0,54	3,02
Compuesto 53	2	1,8	1.498	1,34	2,33
Compuesto 54	2	2,3	1.429	1,43	3,87
WO-88	1	1,0	347	2,9	3,6
WO-93	1	2,6	709	1,5	5,0

Tabla 11. Evaluación de la PK de los compuestos en ratas después de una administración intragástrica

Compuesto de prueba	Dosis (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (h)	% de F
Avanafil	2	0,51	50	18	0,33	4,5
Compuesto 2	2	2,95	69	12	1,0	12
Compuesto 11	1	2,03	604	133	1	70,4
Compuesto 14	1	2,85	36	5,2	36	15
Compuesto 32	2	2,26	24	6,5	0,5	3,5
Compuesto 38	2	2,11	704	124	6,0	35
Compuesto 40	2	3,58	57	13,9	0,5	9,5
Compuesto 41	2	0,91	67	43,8	0,5	17,7
Compuesto 43	2	3,31	139	19,5	2,0	18
Compuesto 48	5	2,0	2.333	415	2	63
Compuesto 49	5	4,1	5.835	505	4	60
Compuesto 50	5	5,4	4.718	377	6	65
Compuesto 51	5	7,3	5.802	402	6	52
Compuesto 52	5	8,4	6.004	392	6	65
Compuesto 53	5	NA	917*	156	4	25
Compuesto 54	5	2,7	1.415	200	4	40
WO-88	1	2,8	63	29	0,5	23
WO-93	1	2,8	89	15	4	16

- 5 T<sub>1/2</sub> era la semivida; AUC<sub>inf</sub> era el área bajo la curva de concentración-tiempo  $0 \rightarrow \infty$ ; CL era el índice de aclaramiento; Vss era el volumen de distribución aparente; C<sub>máx</sub> era el pico de concentración del compuesto en el plasma; T<sub>máx</sub> era el momento en el que el compuesto alcanzaba el pico de concentración en el plasma; % de F era la biodisponibilidad absoluta;
- 10 NA no estaba disponible; 917\* representaba que el AUC<sub>inf</sub> del compuesto que había sido administrado por vía intragástrica en la rata no pudo ser calculado debido a un aclaramiento incompleto.

## 7. Conclusiones

En la Tabla 10 y en la Tabla 11 se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tenían unas semividas más largas y una mejor AUC/dosis que el avanafil, medidas en ratas con una administración iv y po, y que eran adecuados para el tratamiento de las enfermedades causadas por la PDE-5 y la HPB. Además, los compuestos de la presente invención tenían una mejor biodisponibilidad oral y una aplicación clínica más amplia que el avanafil. En comparación con el Compuesto WO-88, el Compuesto 11 de la presente invención tenía una semivida más larga y una mayor calidad de exposición (AUC) cuando era administrado mediante una inyección intravenosa. El Compuesto 11 de la presente invención tenía una mayor calidad de exposición (AUC) y biodisponibilidad que el Compuesto WO-88 cuando se administraba por vía intragástrica.

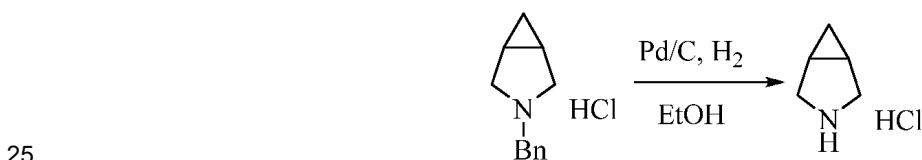
## Realizaciones

La presente invención está ilustrada adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, debería entenderse que la presente invención no está limitada a los ejemplos específicos. Todas las realizaciones que se consigan basándose en las anteriores enseñanzas de la invención entran en el ámbito de la presente invención.

Se obtuvo la sal de clorhidrato de la 3-cloro-4-metoxibencilamina en Chemfun (Shanghái) Pharmaceutical Technology Co., Ltd.

El 4-cloro-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo se obtuvo en Nanjing Far Top Biotechnology Co., Ltd.

Preparación de la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano:



(en la que la sal de clorhidrato del 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0] hexano se obtuvo en PharmaBlock (Nanjing) R&D Co., Ltd).

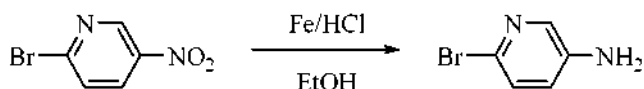
30 La *trans*-4-hidroxiciclohexilamina se obtuvo en Shanghai Darui Finechemical Co., Ltd.

## Ejemplo Q

Preparación:

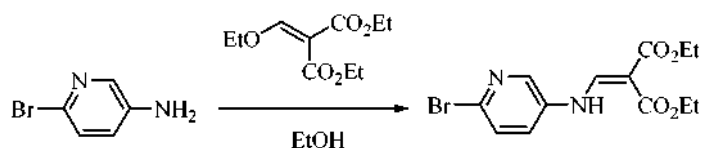
35 (R)-1-(1-(2-hidroxiopropionil)piperidin-4-il)-9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-2(1H)-ona (patrón interno, compuesto Q)

40 (1) Preparación: 6-bromopiridin-3-amina



45 A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (2,03 g, 10 mmol) en etanol (48 ml), se añadieron secuencialmente polvo de hierro (2,8 g, 50 mmol), ácido clorhídrico concentrado (1,9 ml) y agua (9,1 ml). La mezcla se hizo reaccionar a reflujo durante 5 h, se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró, se ajustó hasta un pH de entre aproximadamente 7 y 8 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color pardo rojizo (1,58 g, 91,3 % de rendimiento).

50 (2) Preparación: 2-(((6-bromopiridin-3-il)amino)metilen) malonato de dietilo

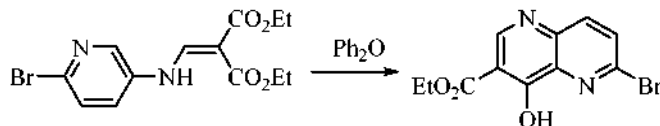


55 A etanol (400 ml) se añadieron 6-bromopiridin-3-amina (40,3 g, 0,233 mol) y 2-(etoximetilen) malonato de dietilo (56,5 g, 0,261 mol). La mezcla se hizo reaccionar a reflujo durante 5 h y se enfrió. Se formó un sólido y se filtró a

presión reducida. El residuo del filtro se lavó con éter de petróleo para dar un sólido de color amarillo pálido (71 g, 89,0 % de rendimiento).

(3) Preparación: 6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

5

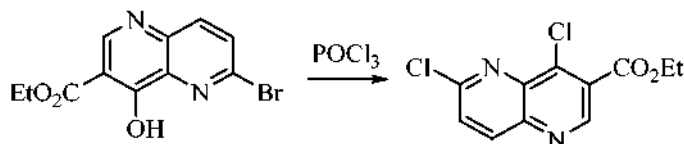


Se añadió 2-(((6-bromopiridin-3-il)amino)metilen) malonato de dietilo (36 g, 0,105 mol) a difenil éter en ebullición (185 ml) por lotes durante 5 min. La mezcla se hizo reaccionar a reflujo durante 45 min. El agotamiento de los materiales fue indicado por una TLC (acetato de etilo / éter de petróleo = 1/3). La mezcla se enfrió, se vertió en éter de petróleo para formar un sólido y se filtró a presión reducida. Se obtuvo un sólido de color caqui (17,1 g, 54,8 % de rendimiento).

10

(4) Preparación: 4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

15

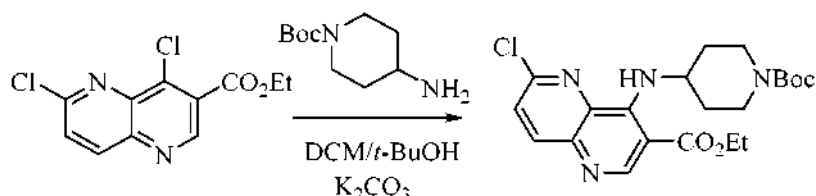


A oxiclورو de fósforo (50 ml) se añadieron 6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (15 g, 50,5 mmol) y *N,N*-dimetilaniлина (5 ml). La mezcla se hizo reaccionar a reflujo durante 3 h, después se enfrió. El oxiclورو de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfiada con hielo, se ajustó hasta un pH de aproximadamente 8 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 3 / 1) para dar un sólido de color amarillo pálido (5,1 g, 37,3 % de rendimiento).

20

(5) Preparación: 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

25

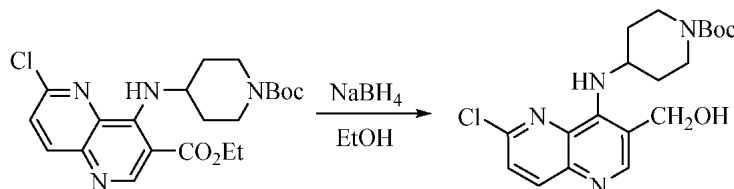


Se disolvieron 4,6-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,85 mmol) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,45 g, 2,22 mmol) en una mezcla de DCM (5 ml) y alcohol *tert*-butílico (5 ml). Se añadió carbonato de potasio (0,612 g, 4,43 mmol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h y se filtró a presión reducida. El sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en éter dietílico para dar un sólido de color amarillo pálido (0,73 g, 90,9 % de rendimiento).

30

(6) Preparación: 4-((6-cloro-3-(hidroximetil)-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

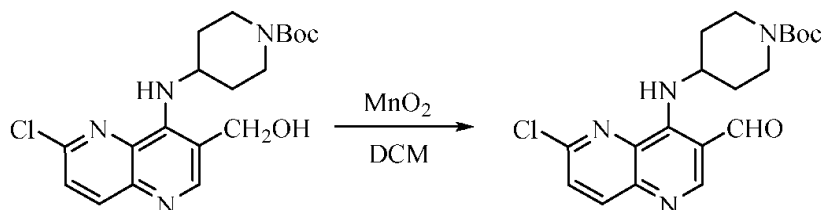


A etanol (10 ml) se añadió 4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)amino)-6-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,43 g, 1,0 mmol). Se añadió borhidruro de sodio (0,228 g, 6 mmol) a la mezcla por lotes. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 h, el etanol se eliminó a presión reducida. Se añadieron 10 ml de agua, seguido de una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido (0,39 g) que se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

40

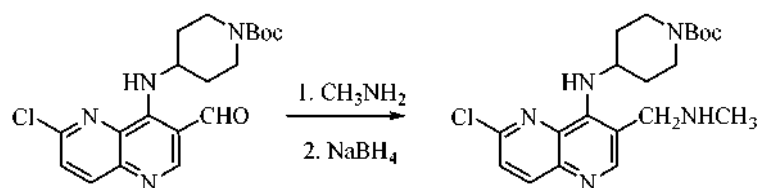
45

(7) Preparación: 4-((6-cloro-3-formil-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



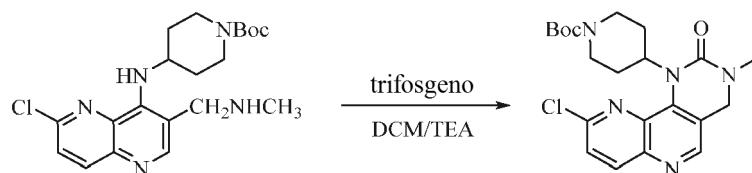
5 En DCM (10 ml) se disolvió 4-((6-cloro-3-(hidroximetil)-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,39 g, 1 mmol). A la solución se añadió dióxido de manganeso (2,14 g, 32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h y se filtró. El sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró para dar un sólido que se recristalizó en metanol. Se obtuvo un sólido de color blanco (0,311 g, 79,6 % de rendimiento).

10 (8) Preparación: 4-((6-cloro-3-((metilamino)metil)-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



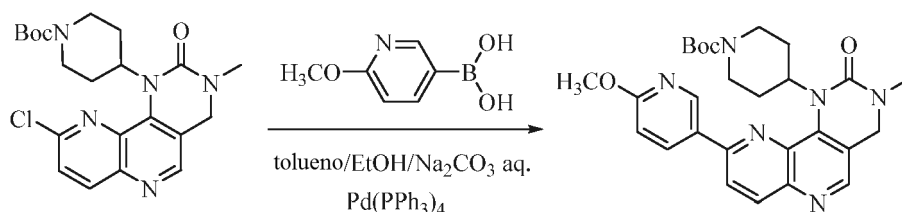
15 En etanol se disolvió 4-((6-cloro-3-formil-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,31 g, 0,79 mmol), y se añadió una solución en etanol de aminometano (27 %, 0,59 ml). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 24 h, el agotamiento del material fue indicado por una CL-EM. Después se añadió borhidruro de sodio (0,181 g, 4,60 mmol) a la mezcla, seguido de una agitación a la temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con carbonato de sodio acuoso saturado. Después se eliminó el etanol a presión reducida, seguido de una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un sólido (0,27 g, 84,2 % de rendimiento).

(9) Preparación: 4-(9-cloro-3-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-1(2H-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25 En DCM (10 ml) se disolvió 4-((6-cloro-3-((metilamino)metil)-1,5-naftiridin-4-il)amino) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,312 g, 0,77 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadieron trifosgeno (0,274 g, 0,923 mmol) y trietilamina (0,324 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido (0,332 g), que se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

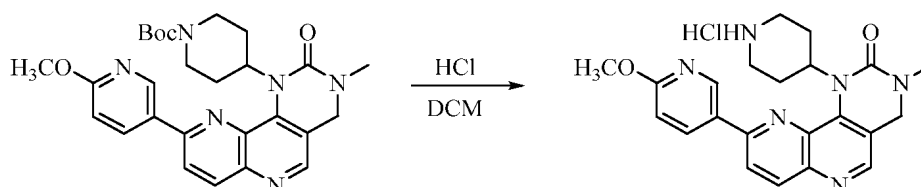
35 (10) Preparación: 4-(9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-1(2H-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



40 En una mezcla de tolueno (6 ml) y etanol (2 ml) se disolvieron 4-(9-cloro-3-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-1(2H-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,104 g, 0,241 mmol) y ácido 6-metoxipiridin-3-

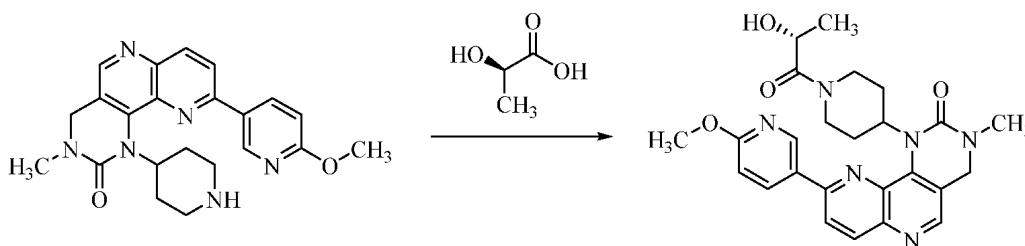
borónico (40,7 mg, 0,266 mmol). A la solución se añadieron tetraquis trifenilfosfina paladio (0) (5 mg) y carbonato de sodio acuoso (2 N, 0,36 ml). La mezcla se hizo reaccionar a reflujo bajo la protección de nitrógeno durante 16 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La fase orgánica se concentró a presión reducida, se disolvió en DCM, se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 2 / 1) para dar el producto (75 mg, 61,7 % de rendimiento).

(11) Preparación: sal de clorhidrato de la 9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-2(1H)-ona



En DCM (10 ml) se disolvió 4-(9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-2-oxo-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-1(2H)-il) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (75 mg, 0,149 mmol). La solución se purgó con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 0,5 h y se formó un precipitado. El precipitado se filtró a presión reducida, se lavó secuencialmente con DCM y éter dietílico y se secó para dar un sólido (50 mg, 76,1 % de rendimiento).

(12) Preparación: (R)-1-[1-(2-hidroxiopropionil)piperidin-4-il]-9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-2(1H)-ona (Compuesto 2)



A DCM (20 ml) se añadieron la sal de clorhidrato de la 9-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1-(piperidin-4-il)-3,4-dihidropirimido[5,4-c][1,5]naftiridin-2(1H)-ona (Compuesto 1) (100 mg, 0,227 mmol) y trietilamina (0,177 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, a la mezcla se añadieron secuencialmente ácido (R)-láctico (26,7 mg, 0,296 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (37,8 mg, 0,280 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (70,8 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h, y la finalización de la reacción fue indicada por una TLC (DCM / metanol = 10 / 1). La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con carbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 10 / 1) para dar un sólido de color blanco (88 mg, 81,4 % de rendimiento).

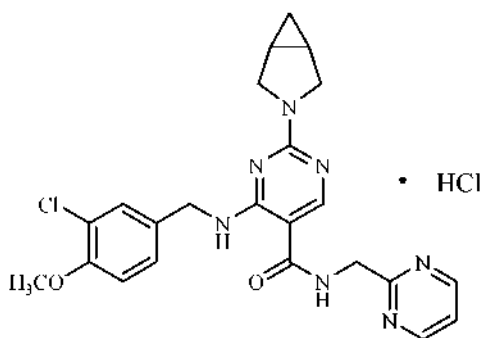
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{28}N_6O_4$

Peso molecular: 476,53

EM (M + H): 477,2

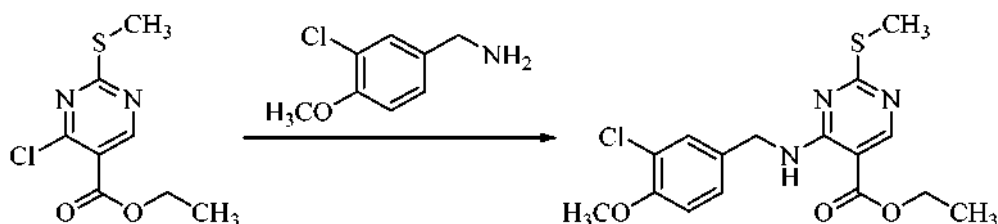
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,76 (1H, d), 8,59 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,17 - 8,13 (1H, m), 7,97 (1H, d), 6,91 (1H, d), 5,11 - 5,01 (1H, m), 4,72 (1H, t), 4,54 - 4,37 (3H, m), 4,03 (3H, d), 4,00 - 3,86 (1H, s a), 3,82 (1H, d), 3,06 (3H, s), 2,99 - 2,68 (3H, m), 2,59 - 2,30 (2H, m), 2,28 - 2,10 (1H, m), 1,40 (1,5 H, d), 1,27 (1,5 H, d).

Ejemplo 1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-formamida (Compuesto 1)



(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo

5

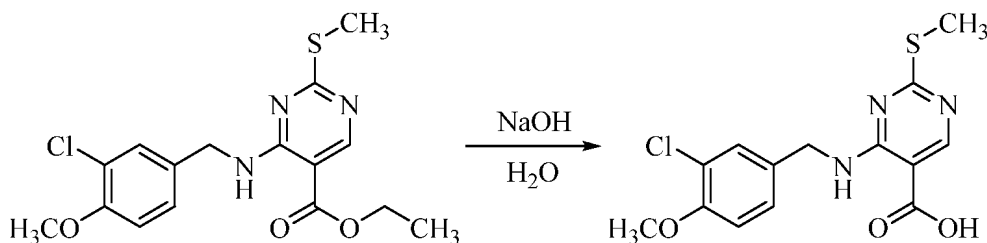


10

En DCM (100 ml) se disolvieron 4-cloro-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (5,0 g, 21,55 mmol), 3-cloro-4-metoxibencilamina (4,0 g, 23,4 mmol) y trietilamina (4,35 g, 43,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 h y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido (6,0 g, 76 % de rendimiento).

15

(2) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico

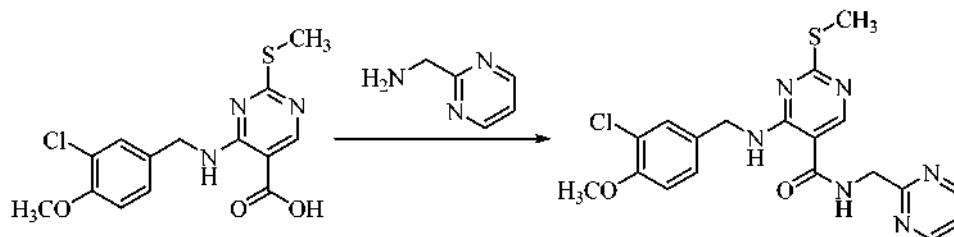


20

En una mezcla de agua (10 ml), metanol (30 ml) y THF (30 ml) se disolvieron 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,0 g, 16,3 mmol) e hidróxido de sodio (1,14 g, 28,57 mmol). La reacción se llevó a cabo durante 10 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó a un pH de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido gota a gota. Precipitó un sólido, se filtró, se lavó con metanol y se secó para dar el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (4,2 g, 76 % de rendimiento).

25

(3) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida

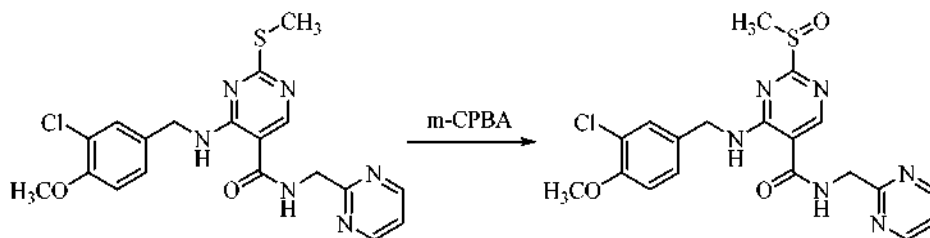


30

En DMF (60 ml) se disolvieron el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (1,0 g, 2,95 mmol), pirimidin 2-ilmetilamina (570 mg, 5,22 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 2,64 g, 6,96 mmol), después se añadió gota a gota DIEA (152 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche, se extrajo con DCM después de añadir agua y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante una evaporación

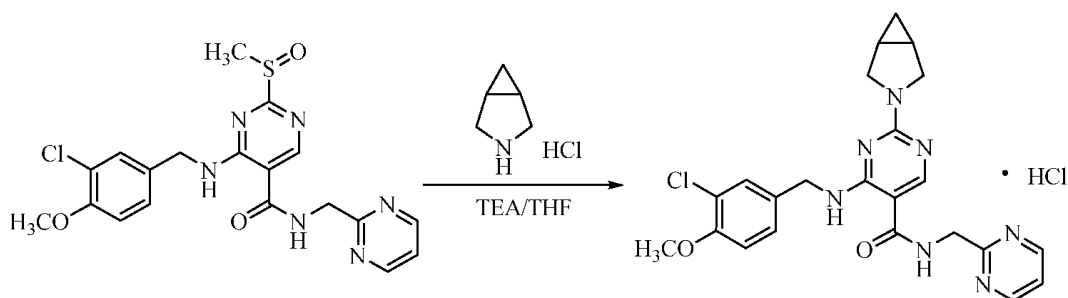
rotatoria, después el sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (350 mg, 13 % de rendimiento).

5 (4) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



10 En DCM (5 ml) se disolvió la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (150 mg, 0,35 mmol). Se añadió m-CPBA (ácido 3-cloroperbenzoico, 110 mg, 0,64 mmol) a 0 °C. La reacción se llevó a cabo durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, y el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria. La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida sólida (100 mg, 64 % de rendimiento).

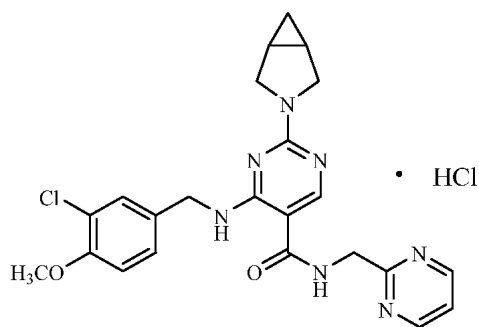
15 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



20 En THF anhidro absoluto (10 ml) se disolvió la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (100 mg, 0,22 mmol). Se añadieron varias gotas de trietilamina, después se añadió la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (42 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria y se añadió agua, seguido de una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = desde 20 / 1 hasta 10 / 1). Se obtuvo la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 39 % de rendimiento).

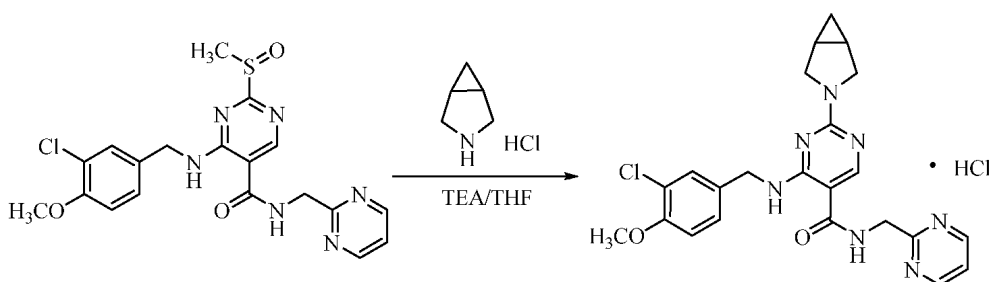
30 Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>  
 Peso molecular: 465,9  
 EM (m/e): 466,0 (M + 1)  
 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,20 (s, 1H), 10,06 (t, 1H), 9,66 (t, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,58 (m, 4H), 3,92 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,25 (s, 1H).

40 Ejemplo 1-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 1)



Los procedimientos (1) hasta (4) eran análogos a los procedimientos (1) hasta (4) del Ejemplo 1.

- 5 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



- 10 En THF absoluto anhidro (10 ml) se disolvió 4-((3-cloro-4-metoxibencil) amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (100 mg, 0,22 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) y se añadió la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (42 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria y se añadió agua, seguido de una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = desde 20 / 1 hasta 10 / 1) para dar un sólido. El sólido se disolvió en metanol (0,05 ml), y se añadió ácido clorhídrico (1 mol/l). El disolvente se eliminó para dar el clorhidrato de la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (40 mg, 39 % de rendimiento).

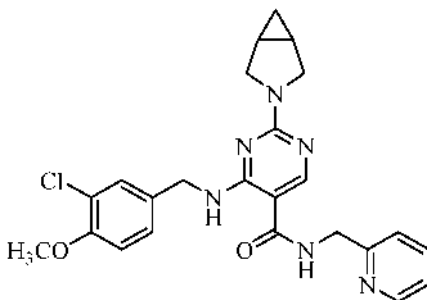
20 Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 465,9

EM (m/e): 466,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,20 (s, 1H), 10,06 (t, 1H), 9,66 (t, 1H), 8,78 (d, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,60 - 4,58 (m, 4H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 0,80 (m, 1H), 0,25 (s, 1H).

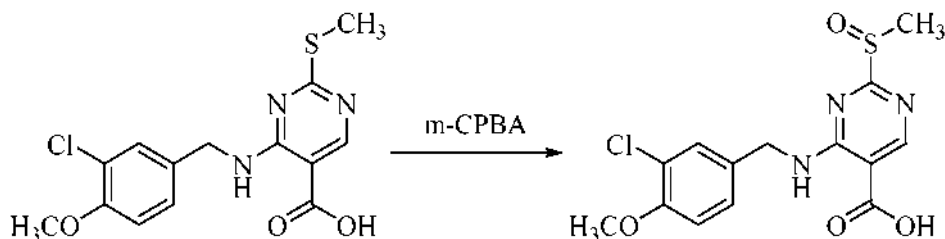
- 25 Ejemplo 2 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(piridin-2-il-metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 2)



30



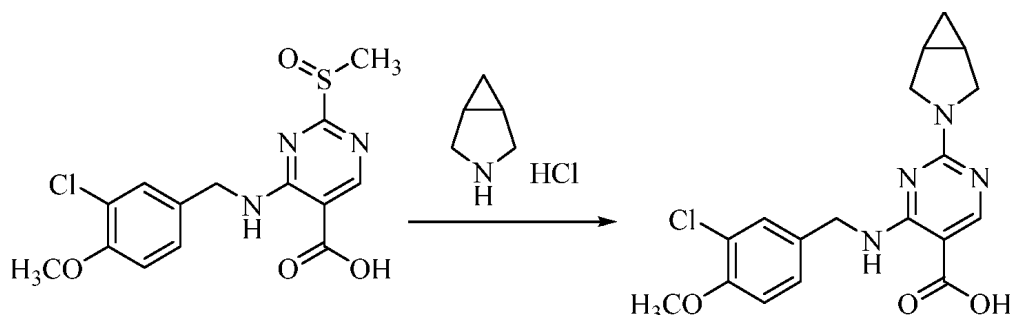
(1) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxílico



5 En DCM (20 ml) se disolvió el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió m-CPBA (101 mg, 0,59 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 5 h. Después se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar un sólido. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

10

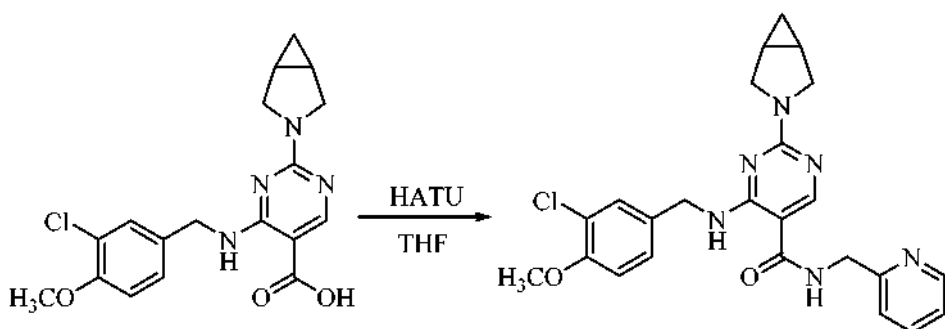
(2) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



15 En THF (15 ml) se disolvieron el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxílico (196 mg, 0,55 mmol) y la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (79 mg, 0,66 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió gota a gota trietilamina (167 mg, 1,65 mmol). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 5 h. Después se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar un sólido. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

20

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



25

30

En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico, piridin-2-ilmetilamina (69 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (60 mg, 24 % de rendimiento).

35

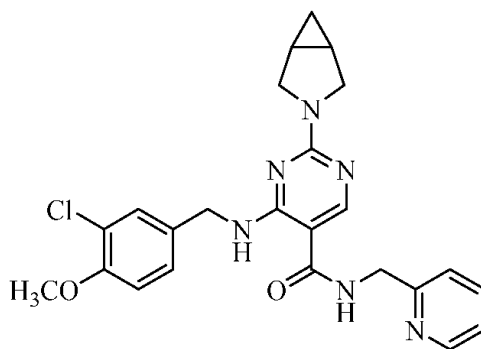
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 464,9

EM (m/e): 464,9 (M + 1)

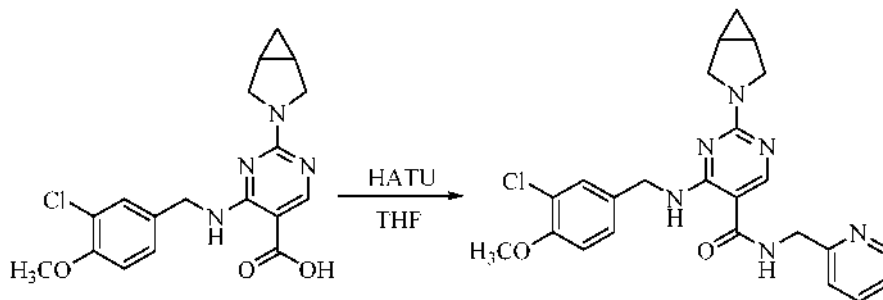
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (t, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 2-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



Los procedimientos (1) hasta (2) eran análogos a los procedimientos (1) hasta (2) del Ejemplo 2.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (202 mg, 0,54 mmol), piridin-2-ilmetilamina (69 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (60 mg, 24 % de rendimiento).

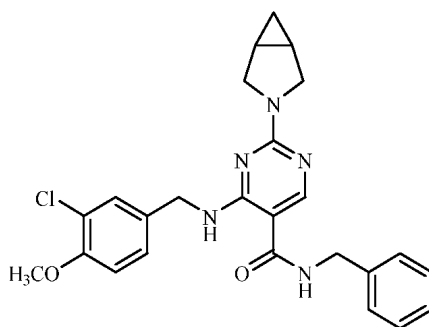
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 464,9

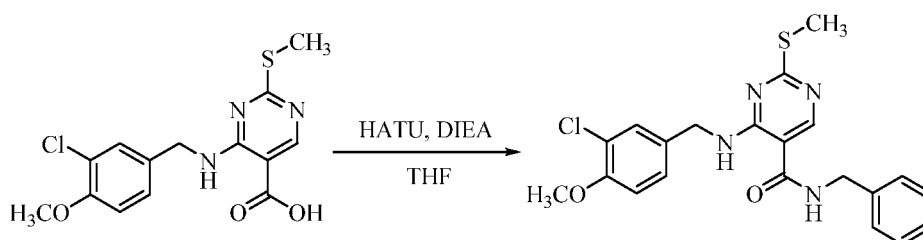
EM (m/e): 464,9 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (t, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 3 Preparación: N-bencil-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 3)

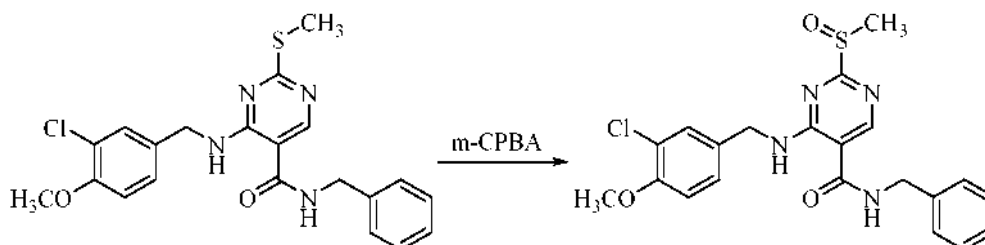


(1) Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-formamida



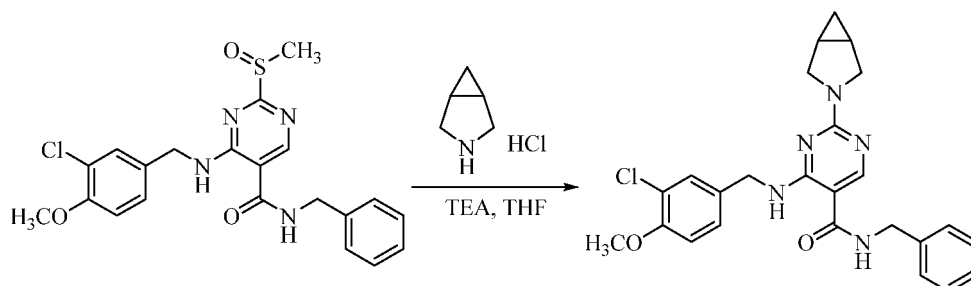
5 En THF (60 ml) se disolvieron el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (1,0 g, 2,95 mmol), bencilamina (379 mg, 3,54 mmol) y HATU (1,35 g, 3,54 mmol). Se añadió gota a gota DIEA (1 ml, 5,9 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Después el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1). El producto era la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (800 mg, rendimiento del 63 %).

(2) Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-formamida



15 En DCM (20 ml) se disolvió la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-formamida (201 mg, 0,47 mmol). Después se añadió m-CPBA (80 mg, 0,47 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, y el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria. El sólido obtenido se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: *N*-bencil-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil) amino)-pirimidin-5-formamida



25 En THF absoluto (15 ml) se disolvieron *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-formamida (200 mg, 0,45 mmol) y la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (81 mg, 0,68 mmol). Se añadió

gota a gota trietilamina (137 mg, 1,35 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM.

5 La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar un sólido de color amarillo (50 mg, 24 % de rendimiento).

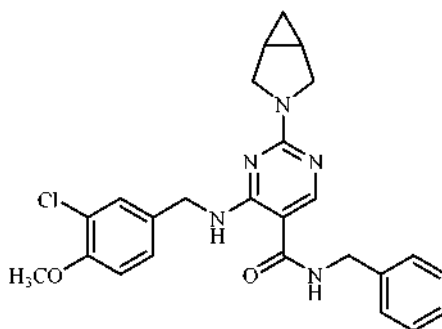
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{26}ClN_5O_2$

Peso molecular: 463,9

10 EM (m/e): 464,0 (M + 1)

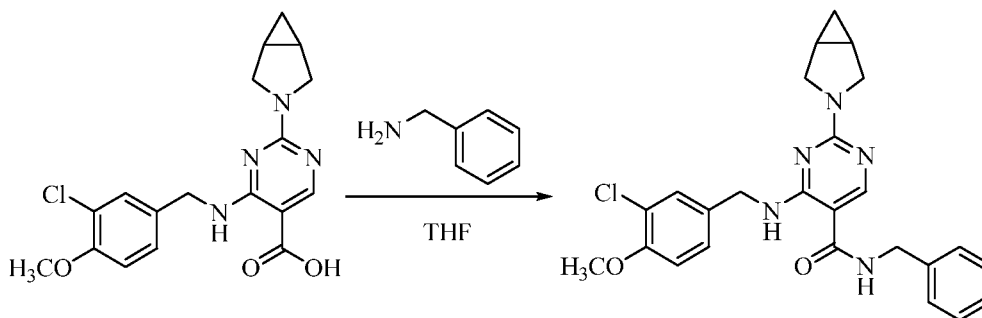
RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , sal de clorhidrato):  $\delta$  12,90 (s a, 1H), 10,01 (m, 1H), 9,40 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 5H), 7,23 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,74 (d, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).

15 Ejemplo 3-1 Preparación: N-bencil-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-formamida (Compuesto 3)



20 Los procedimientos (1) hasta (2) eran análogos a los procedimientos (1) hasta (2) del Ejemplo 3.

(3) Preparación: N-bencil-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida



25 En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (16 g, 42,8 mmol), bencilamina (5,0 g, 47 mmol), HATU (17,9 g, 47 mmol) y DIEA (11 g, 85,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche y se concentró, seguido de la adición de DCM (500 ml). Después de completarse la reacción, se añadió agua (500 ml x 4) a la mezcla de reacción para la extracción. La fase orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice para dar la N-bencil-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida en forma del producto (50 mg, 24 % de rendimiento).

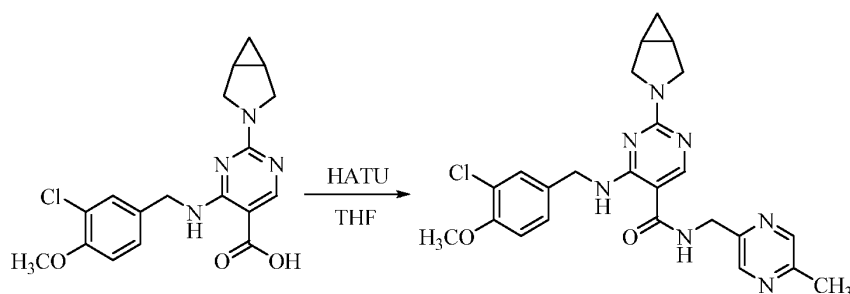
35 Fórmula molecular:  $C_{25}H_{26}ClN_5O_2$

Peso molecular: 463,9

EM (m/e): 464,0 (M +  $H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 4H), 3,88 - 3,79 (m, 5H), 3,50 (m, 2H), 1,59 - 1,57 (m, 2H), 0,76 - 0,71 (m, 1H), 0,20 - 0,19 (m, 1H).

40 Ejemplo 4 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((5-metil-pirazin-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 4)



En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (202 mg, 0,54 mmol), (5-metilpirazin-2-il) metilamina (79 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,2 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y de una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (105 mg, 40 % de rendimiento).

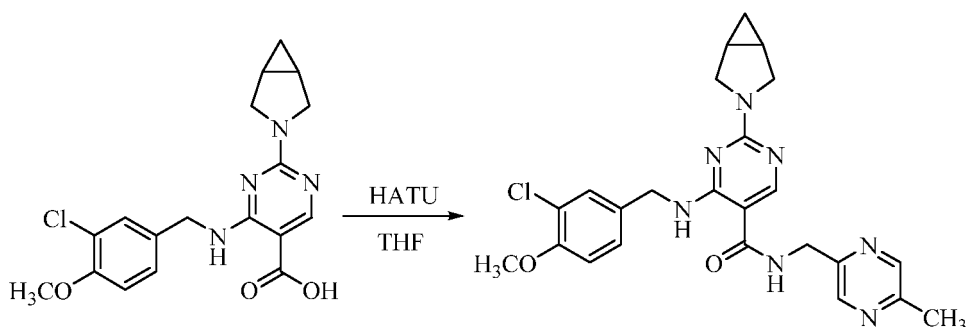
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 480,0

EM (m/e): 480,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,60 (m, 4H), 3,94 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).

Ejemplo 4-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((5-metil-pirazin-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 4)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 4.

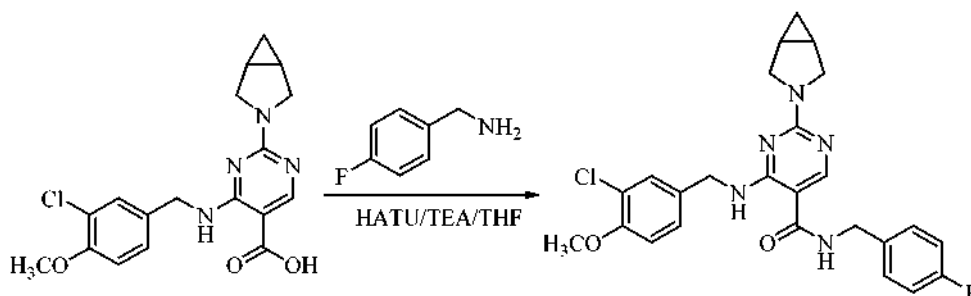
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 480,0

EM (m/e): 480,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,98 (t, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,64 - 4,57 (m, 4H), 3,94 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 - 3,72 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,81 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).

Ejemplo 5 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(4-fluorobencil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 5)



En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol), 4-fluorobencilamina (56 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(4-fluorobencil) pirimidin-5-formamida (30 mg, 16 % de rendimiento).

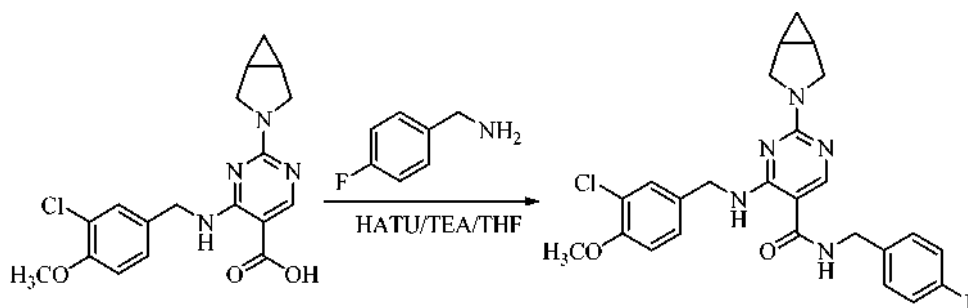
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 481,9

EM (m/e): 482,0 (M + 1)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,20 (s a, 1H), 10,08 (t, 1H), 9,69 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 3H), 7,08 - 7,15 (m, 3H), 4,58 (m, 2H), 4,66 (d, 2H), 3,90 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 1,78 (d, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 5-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(4-fluorobencil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 5)



En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol), 4-fluorobencilamina (56 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(4-fluorobencil) pirimidin-5-formamida (30 mg, 16 % de rendimiento).

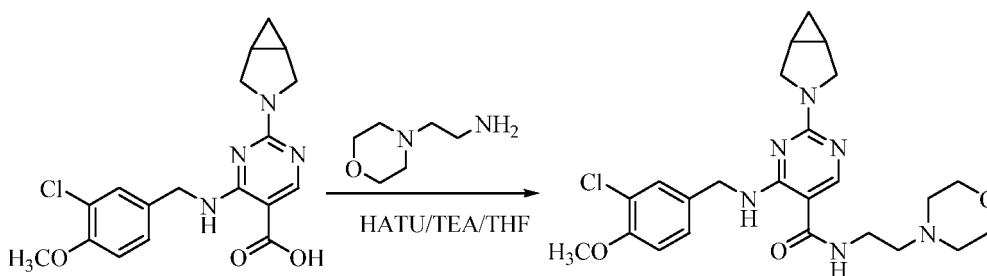
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 481,9

EM (m/e): 482,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,20 (s a, 1H), 10,08 (t, 1H), 9,69 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 3H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 4,60 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (d, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 1,78 (d, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 6 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-morfoliniletil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 6)



En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol), 2-morfoliniletilamina (59 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en

columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-morfoliniletíl) pirimidin-5-formamida (71 mg, 36,5 % de rendimiento).

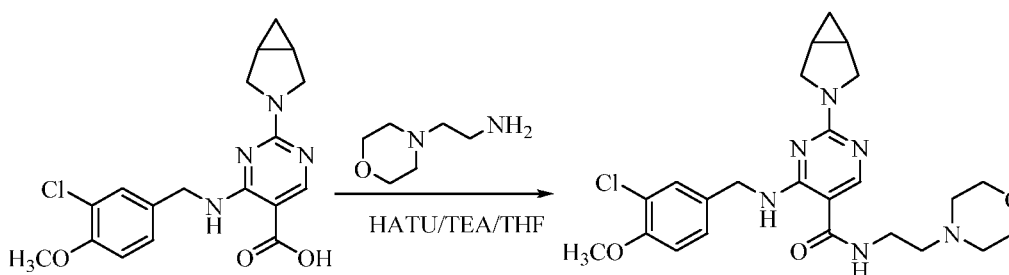
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 487,0

EM (m/e): 487,0 (M + 1)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,04 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 6-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-morfoliniletíl) pirimidin-5-formamida (Compuesto 6)



En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol) y 2-morfoliniletilamina (59 mg, 0,45 mmol), después se añadieron HATU (190 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-morfoliniletíl) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 36,5 % de rendimiento).

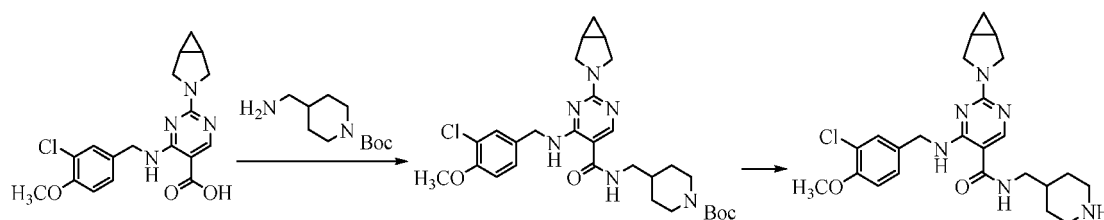
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 487,0

EM (m/e): 487,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,04 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (t, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,41 (m, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,62 - 1,60 (m, 2H), 0,79 - 0,74 (m, 1H), 0,23 - 0,20 (m, 1H).

Ejemplo 7 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(piperidin-4-ilmetilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 7)



En THF (20 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-carboxílico (150 mg, 0,40 mmol), 4-(aminometil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (128 mg, 0,60 mmol) y HATU (182 mg, 0,48 mmol). Se añadió gota a gota DIEA (0,20 ml, 1,2 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar un sólido de color blanco. El producto se disolvió en DCM (10 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(piperidin-4-ilmetil) pirimidin-5-formamida (34 mg, 18 % de rendimiento).

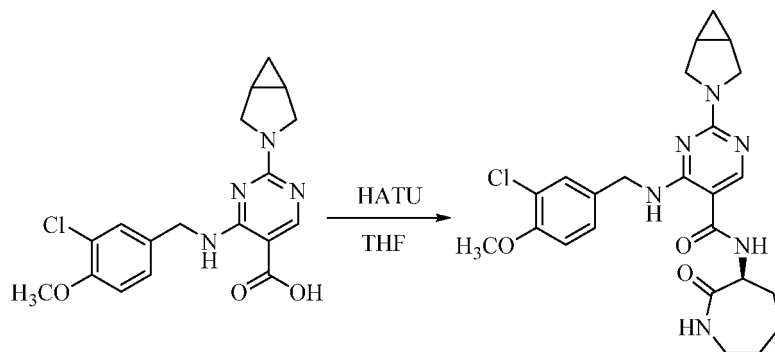
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 471,0

EM (m/e): 471,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,93 (t, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,08 (d, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,58 (m, 3H), 1,16 (m, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

Ejemplo 8 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((s)-caprolactam-3-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 8)



En THF (30 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-carboxílico (202 mg, 0,54 mmol) y DIEA (0,3 ml, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron HATU (250 mg, 0,65 mmol) y (s)-3-aminoazaheptan-2-ona (76 mg, 0,60 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((s)-caprolactama-3-il)pirimidin-5-formamida (60 mg, rendimiento del 23 %).

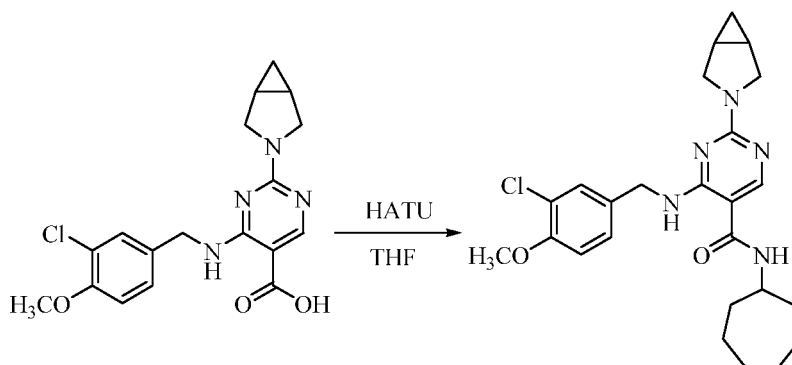
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 485,0

EM (m/e): 485,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (t, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,98 (t, 1H), 4,56 - 4,60 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (t, 2H), 1,25 - 1,57 (m, 4H), 0,74 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).

Ejemplo 9 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-cicloheptanilpirimidin-5-formamida (Compuesto 9)



En THF (30 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-carboxílico (202 mg, 0,54 mmol) y DIEA (0,3 ml, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadieron HATU (250 mg, 0,65 mmol) y cicloheptanilamina (67 mg, 0,60 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo / éter de petróleo = 3 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-cicloheptanilpirimidin-5-formamida (98 mg, 38,6 % de rendimiento).



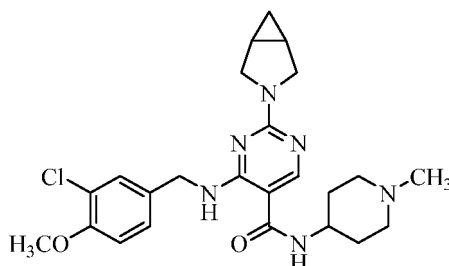
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 470,0

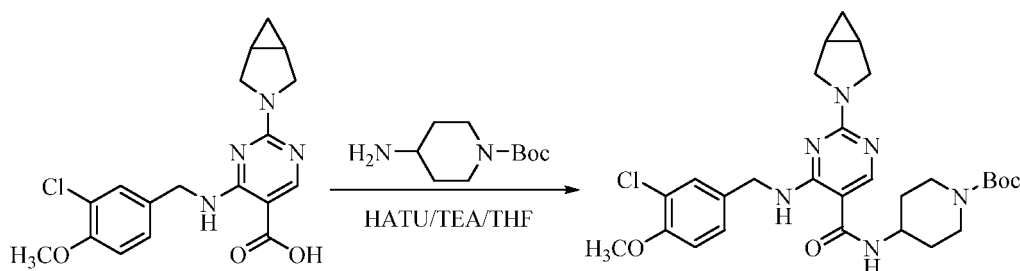
EM (m/e): 470,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO, sal de clorhidrato): δ 12,8 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 1,33 - 1,82 (m, 13H), 0,74 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

Ejemplo 10 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 10)

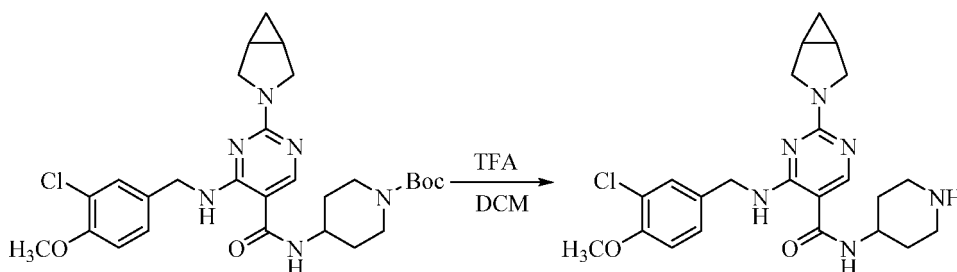


(1) Preparación: 4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencilamino)pirimidin-5-formamido) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



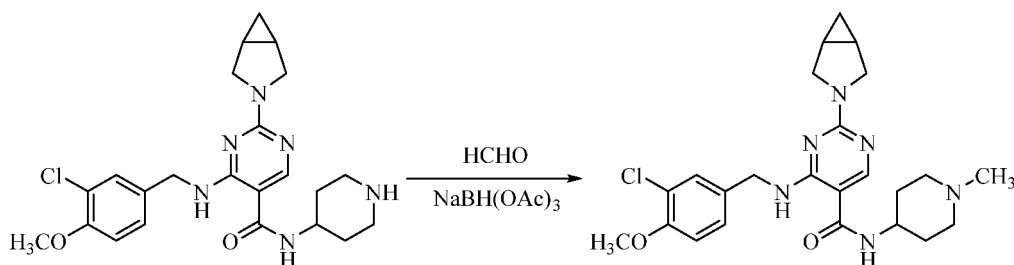
En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (187 mg, 0,50 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (110 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol), y después se añadió HATU (230 mg, 0,60 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua (50 ml) y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar el 4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-formamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, 84,4 % de rendimiento).

(2) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piperidin-4-il) pirimidin-5-formamido



En DCM (15 ml) se disolvió 4-(2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencilamino)pirimidin-5-formamido) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (235 mg, 0,42 mmol), después se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h y se concentró para dar un sólido. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-5-formamida



5 En THF (20 ml) se disolvió la anterior 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-piperidin-4-il) pirimidin-5-formamida, y se añadió formalina (1 ml). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 h, y se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (134 mg, 0,633 mmol). La reacción se continuó durante 4 h, después se inactivó con agua, se filtró, se secó y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-5-formamida (55 mg, 28 % de rendimiento).

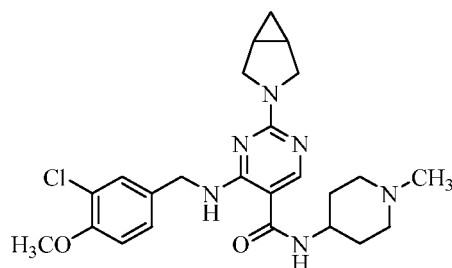
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 471,0

EM (m/e): 471,0 (M + 1)

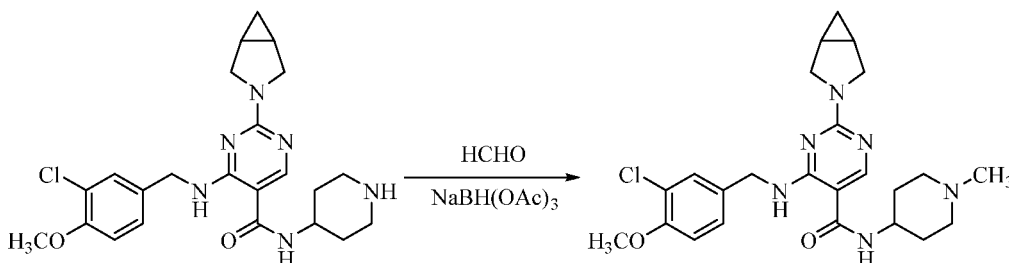
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

20 Ejemplo 10-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 10)



25 Los procedimientos (1) hasta (2) eran análogos a los procedimientos (1) hasta (2) del Ejemplo 3.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-5-formamida



30 En THF (20 ml) se disolvió la anterior 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-piperidin-4-il) pirimidin-5-formamida, se añadió formalina (1 ml) a 0 °C. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 h, y se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (134 mg, 0,633 mmol) a 0 °C. La reacción se continuó durante 4 h, después se inactivó con agua, se filtró, se secó y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(1-metilpiperidin-4-il) pirimidin-5-formamida (55 mg, 7,7 % de rendimiento).

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

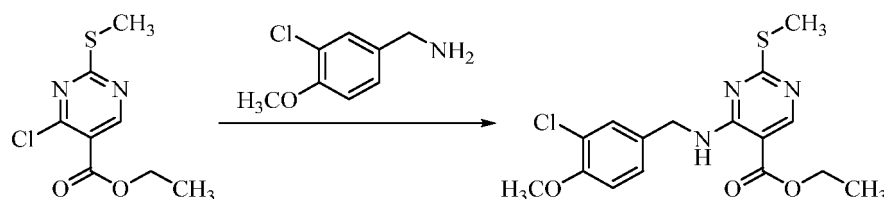
Peso molecular: 471,0

EM (m/e): 471,0 (M + H<sup>+</sup>)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 2H), 4,11 - 4,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 5H), 2,18 - 2,05 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,26 - 1,19 (m, 2H), 0,78 - 0,75 (m, 1H), 0,21 - 0,18 (m, 1H).

10 Ejemplo 11 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 11)

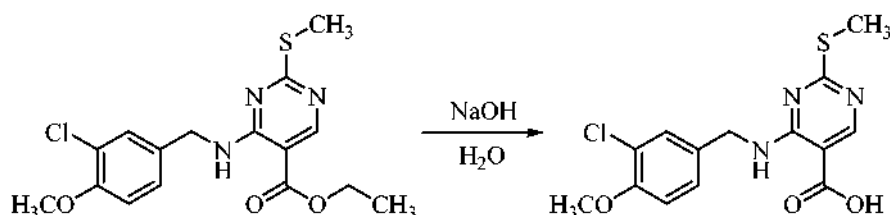
10 (1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



15 En DCM (100 ml) se disolvieron 4-cloro-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (5,0 g, 21,55 mmol), la sal de clorhidrato de la 3-cloro-4-metoxibencilamina (4,0 g, 23,4 mmol) y trietilamina (4,35 g, 43,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 10 h y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido (6,0 g, 76 % de rendimiento).

20

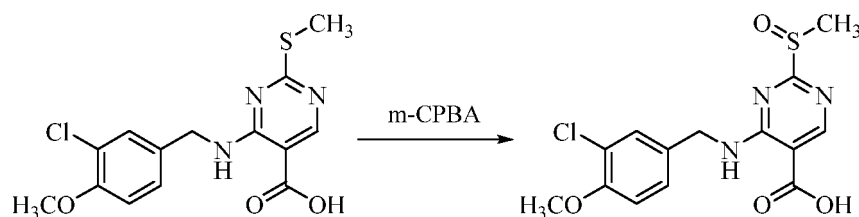
(2) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico



25 En una mezcla de agua (10 ml), metanol (30 ml) y THF (30 ml) se disolvieron 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (6,0 g, 16,3 mmol) e hidrato de sodio (1,14 g, 28,57 mmol). La reacción se llevó a cabo a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se ajustó a un pH de 4 mediante la adición de ácido clorhídrico diluido gota a gota. El sólido se precipitó, se filtró, se lavó con metanol y se secó para dar el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (4,2 g, 76 % de rendimiento).

30

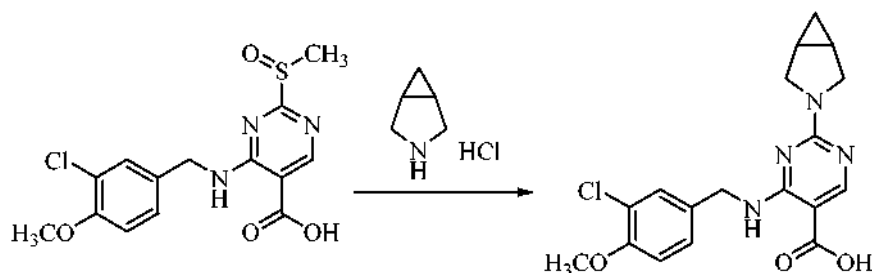
(3) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxílico



35 En DCM (20 ml) se disolvió el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió m-CPBA (101 mg, 0,59 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 5 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar un sólido que se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

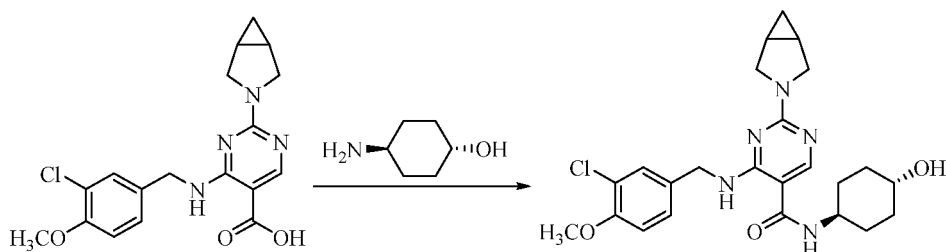
40

(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



5 En THF (15 ml) se disolvieron el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxílico (196 mg, 0,55 mmol) y la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (79 mg, 0,66 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (167 mg, 1,65 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 5 h, seguido de la adición de agua, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar un sólido que se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

10 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexanil) pirimidin-5-formamida



15 En THF (20 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (180 mg, 0,48 mmol), *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (66 mg, 0,58 mmol) y HATU (220 mg, 0,58 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió DIEA (0,25 ml, 1,44 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido de una concentración, la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexanil) pirimidin-5-formamida (141 mg, 62 % de rendimiento).

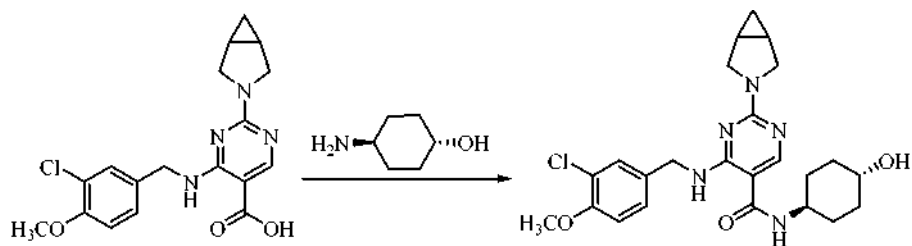
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 472,0

EM (m/e): 472,0 (M + 1)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,99 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,50 (d, 2H), 1,29 - 1,85 (m, 11H), 0,74 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

30 Ejemplo 11-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexanil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 11)



35 En THF (20 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (180 mg, 0,48 mmol), *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (66 mg, 0,57 mmol) y HATU (220 mg, 0,58 mmol), se añadió DIEA (0,25 ml, 1,44 mmol) a la temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo durante 8 h a la temperatura ambiente, seguido de una concentración, la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol

40

= 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(*trans*-4-hidroxiclohexanil) pirimidin-5-formamida (141 mg, 62 % de rendimiento).

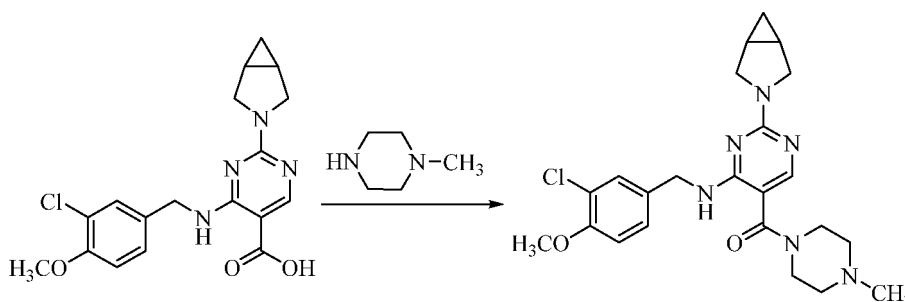
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 472,0

EM (m/e): 472,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83 - 3,79 (m, 3H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 4H), 1,60 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,42 (m, 2H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 1H), 0,22 - 0,18 (m, 1H).

Ejemplo 12 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-pirimidin-5-il)(4-metilpiperazin-1-il) cetona (Compuesto 12, comparativo)



En THF (20 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (153 mg, 0,41 mmol), 1-metilpiperazina (49 mg, 0,49 mmol) y HATU (188 mg, 0,49 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota DIEA (0,14 ml, 0,82 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido de la adición de agua (20 ml) y una extracción con acetato de etilo o DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 25 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-il)(4-metilpiperazin-1-il) cetona (35 mg, 19 % de rendimiento).

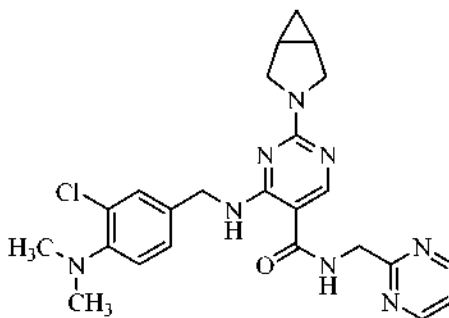
Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 457,0

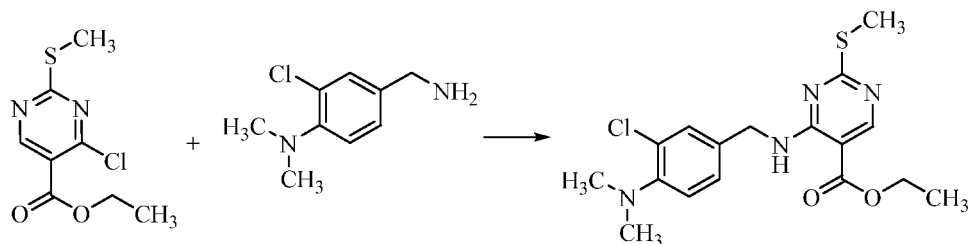
EM (m/e): 457,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (d, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,51 (m, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).

Ejemplo 13 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 13)

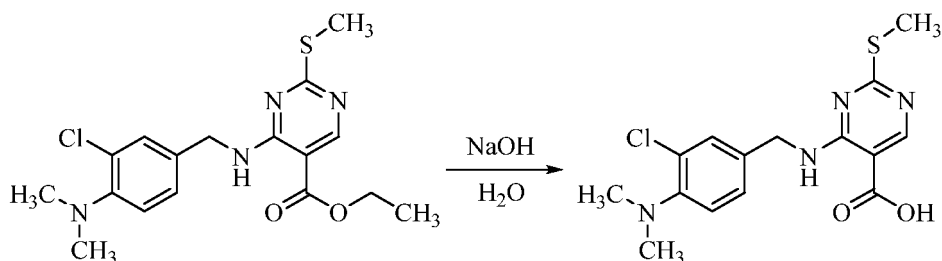


(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



5 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (1), 77 % de rendimiento.

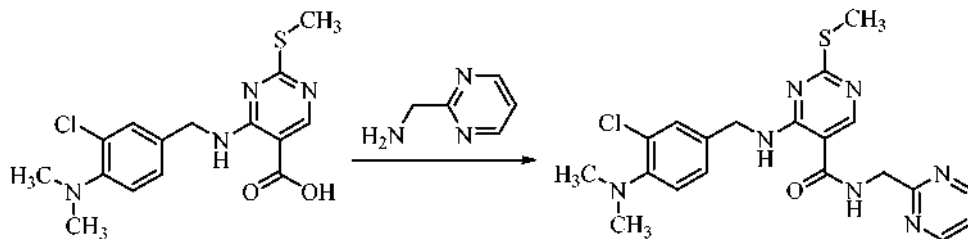
(2) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico



10

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (2), 95 % de rendimiento.

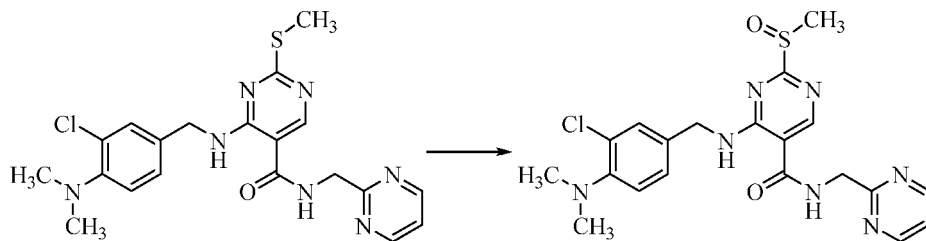
(3) Preparación: 4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-2-(metiltio)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



15

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (3), 79 % de rendimiento.

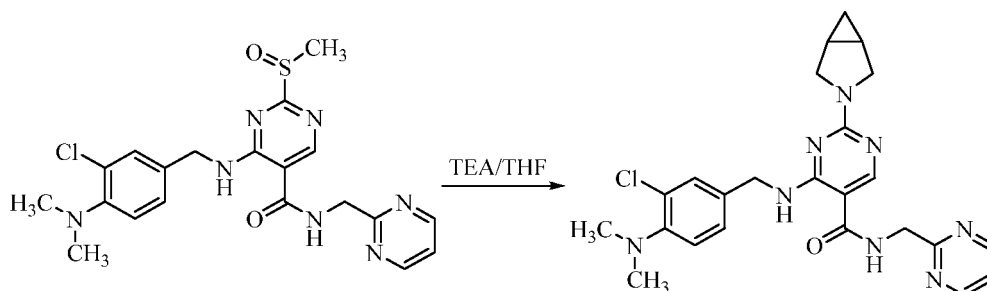
(4) Preparación: 4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



25

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (4). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-(dimetilamino)bencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



5

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5), 4 % de rendimiento.

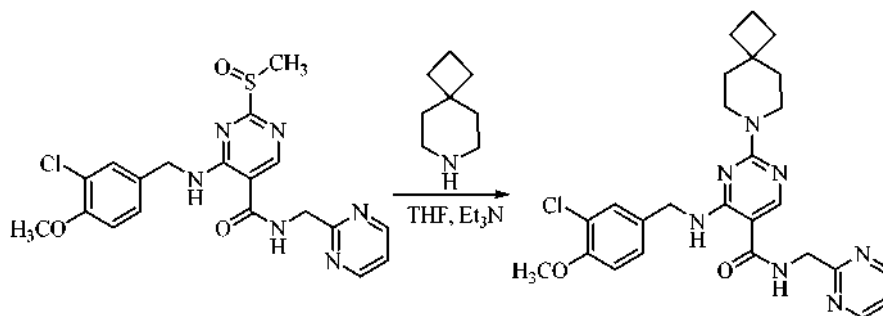
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O

Peso molecular: 479,0

10 EM (m/e): 479,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,40 (s a, 1H), 10,08 (t, 1H), 9,73 (t, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, 3H), 4,55 (m, 4H), 3,89 (d, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,75 (d, 2H), 0,74 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

15 Ejemplo 14 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)-2-(7-azaespiro[3.5]nonan-7-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 14)



20 En THF (20 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (201 mg, 0,45 mmol) y 7-azaespiro[3.5]nonano (62 mg, 0,5 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (137 mg, 1,35 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar un sólido de color blanco (83 mg, 36 % de rendimiento).

25

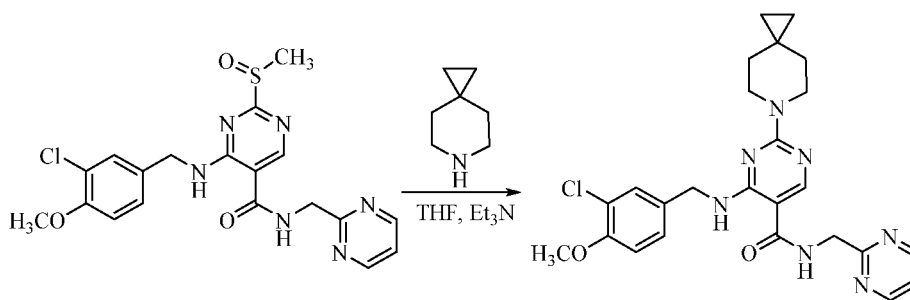
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 508,0

30 EM (m/e): 508,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (t, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).

35 Ejemplo 15 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 15)



En THF (15 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (134 mg, 0,30 mmol) y 6-azaespiro[2.5]octano (50 mg, 0,45 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (61 mg, 0,60 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 80 / 1) para dar un sólido de color blanco (41 mg, 28 % de rendimiento).

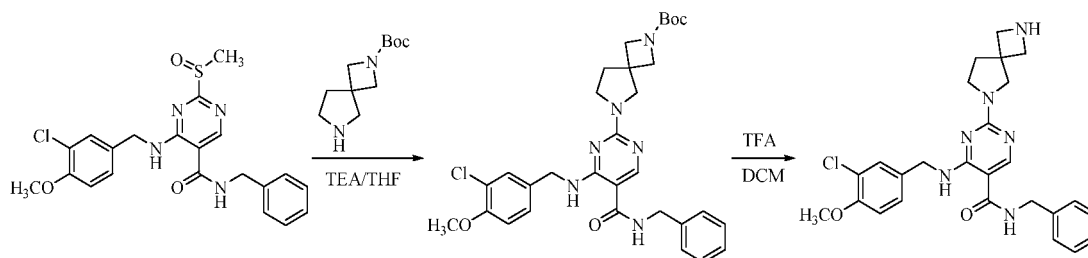
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 494,0

EM (m/e): 495,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,02 (t, 1H), 8,74 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,57 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (t, 4H), 1,39 (t, 4H), 0,38 (s, 4H).

Ejemplo 16 Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 16)



En THF absoluto anhidro (10 ml) se disolvieron la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-formamida (170 mg, 0,38 mmol) y 2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (74 mg, 0,35 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (101 mg, 1,0 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 80 / 1) para dar un sólido de color blanco (100 mg). El producto se disolvió en DCM (15 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó para dar la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2,6-diazaespiro[3.4]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (38 mg, 20 % de rendimiento total).

Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

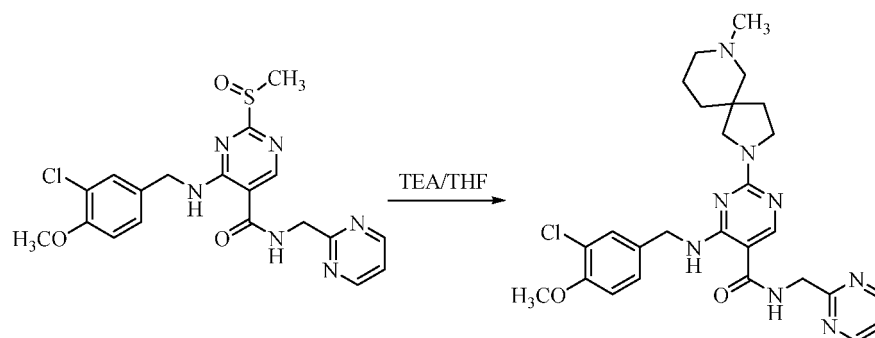
Peso molecular: 493,0

EM (m/e): 493,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de trifluoroacetato): δ 9,90 (s a, 1H), 9,18 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 7,24 - 7,48 (m, 7H), 7,10 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,27 (m, 2H).

Ejemplo 17 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaspiro[4.5]decan-2-ilo)-*N*-(2-metilmetil)pirimidin-5-formamida (Compuesto 17)





En THF (10 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (100 mg, 0,22 mmol) y 7-metil-2,7-diazaespiro[4.5]decano (42 mg, 0,27 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (68 mg, 0,67 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.5]decan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 17 % de rendimiento).

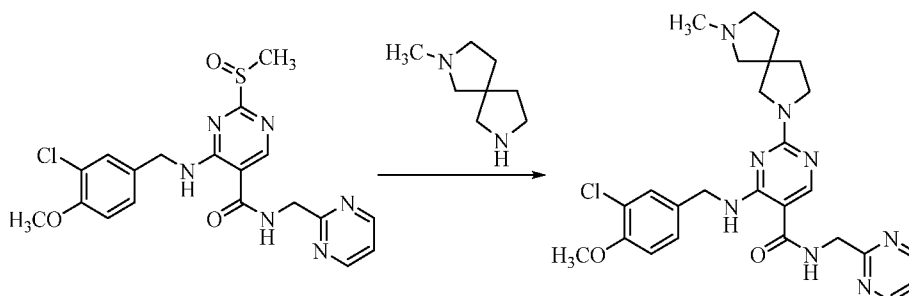
Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 537,0

EM (m/e): 537,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,02 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 4,80 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 - 3,89 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 0,52 (m, 2H).

Ejemplo 18 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 18)



En DCM (30 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (429 mg, 0,96 mmol) y DIEA (0,22 ml, 1,12 mmol). Después se añadió 2-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonano (154 mg, 1,1 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = desde 20 / 1 hasta 10 / 1) para dar un sólido de color blanco (20 mg, 4 % de rendimiento).

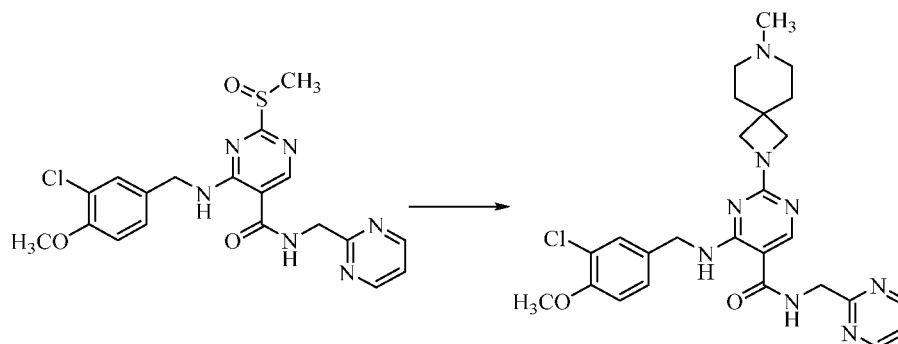
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 523,0

EM (m/e): 523,0 (M + H<sup>+</sup>)

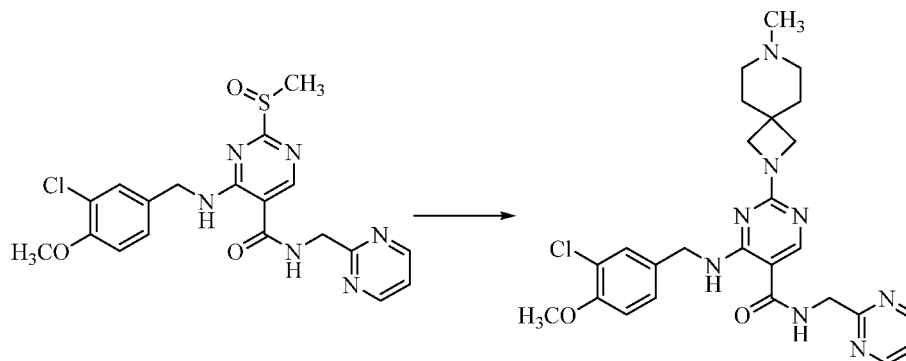
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,07 (m, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 4,81 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,65 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,17 (m, 4H).

Ejemplo 19 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 19)



En THF (10 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (152 mg, 0,34 mmol) y 2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (70 mg, 0,50 mmol). Después se añadió gota a gota trietilamina (68 mg, 0,67 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 9 % de rendimiento).

Ejemplo 19-1 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 19)



En THF (10 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (152 mg, 0,34 mmol), 2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (70 mg, 0,50 mmol) y HATU (383 mg, 1 mmol). Se añadió gota a gota trietilamina (68 mg, 0,67 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la adición de agua (50 ml) y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(7-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 9 % de rendimiento).

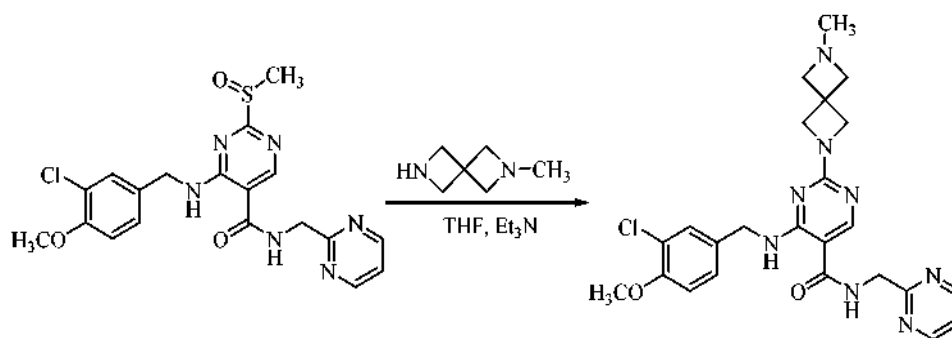
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 523,0

EM (m/e): 524,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 13,8 (s a, 1H), 10,89 (s a, 1H), 10,06 (t, 1H), 9,68 (t, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,67 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,58 (m, 4H), 3,98 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,02 (m, 4H).

Ejemplo 20 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 20)



En THF (15 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (120 mg, 0,27 mmol) y 2-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptano (45 mg, 0,40 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (82 mg, 0,81 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol / trietilamina = 10 / 1 / 0,008) para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 26 % de rendimiento).

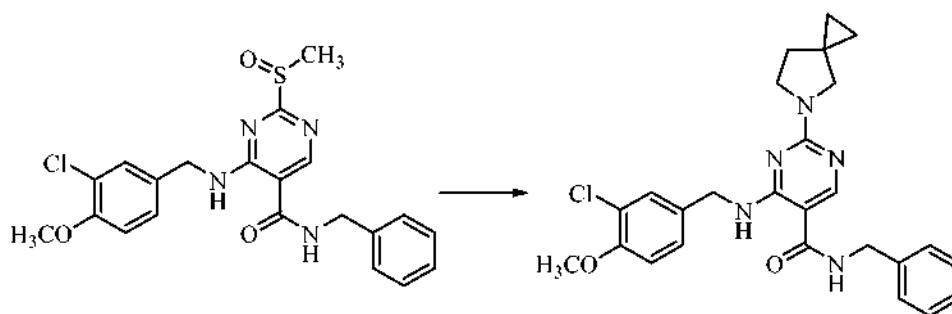
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 495,0

EM (m/e): 495,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,07 (t, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 21 Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 21)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 3 (3), 18 % de rendimiento.

En THF absoluto anhidro (15 ml) se disolvieron la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)pirimidin-5-formamida (180 mg, 0,41 mmol) y 5-azaespiro[2.4]heptano (59 mg, 0,61 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (82 mg, 0,82 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar el producto en forma de un sólido (35 mg, 18 % de rendimiento).

Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

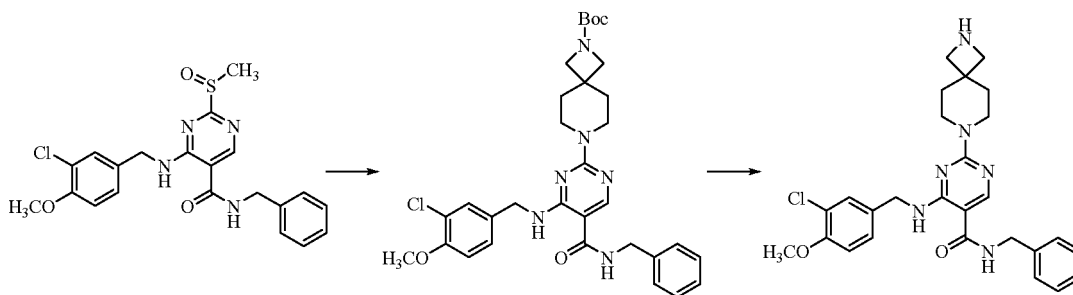
Peso molecular: 478,0

EM (m/e): 479,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 10,0 (s a, 1H), 9,30 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,35 (m, 6H), 7,09 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,52 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 0,92 (s, 4H).

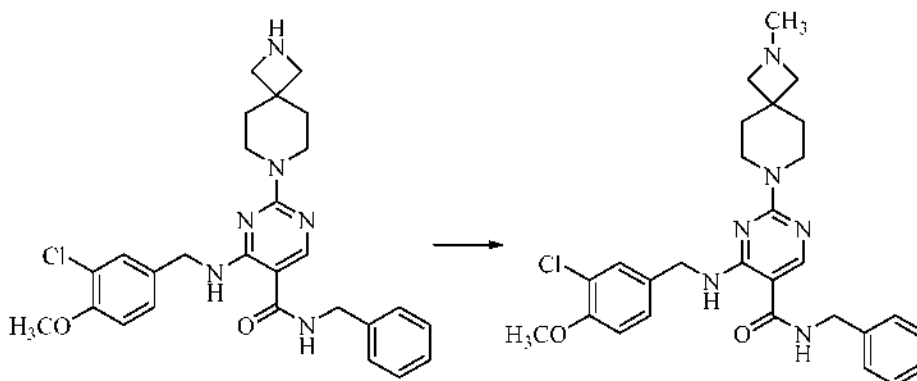
Ejemplo 22 Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 22)

(1) Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)pirimidin-5-formamida



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 16. Se usó el 2,7-azaespiro[3.5]nonan-2-carboxilato de *tert*-butilo (112 mg, 0,5 mmol) en lugar del 2,6-diazaespiro[3.4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo. Rendimiento: 42 %.

5 (2) Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-metil-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il) pirimidin-5-formamida



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 10 (3). Se usó NaBH<sub>4</sub> (57 mg, 1,5 mol) en la etapa 3 en lugar de triacetoxiborhidruro de sodio. Rendimiento: 76 %.

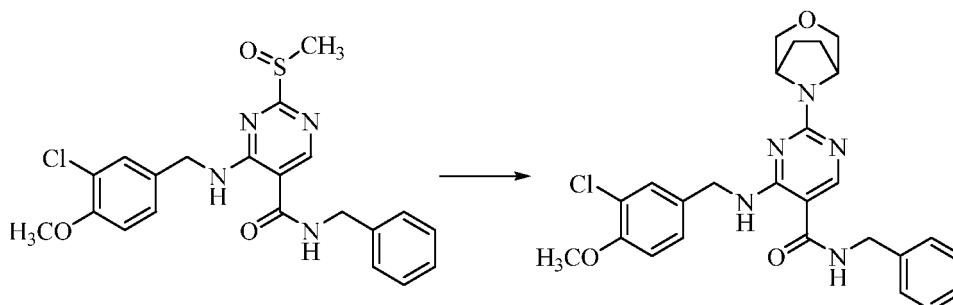
Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 521,0

EM (m/e): 521,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,05 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 1,83 (m, 4H).

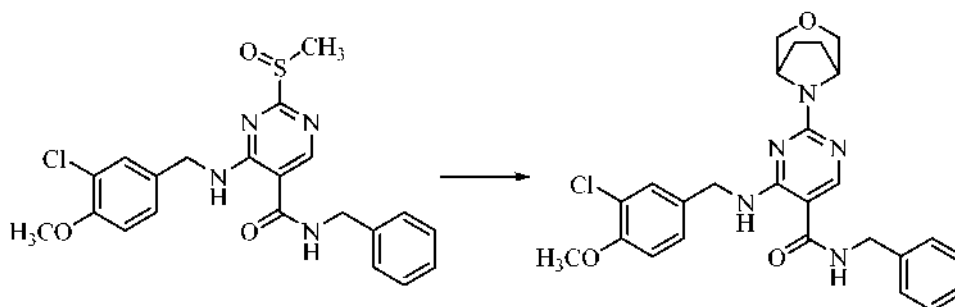
20 Ejemplo 23 Preparación: *N*-bencil-2-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 23)



25 En THF absoluto anhidro (30 ml) se disolvieron la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (222 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (0,25 ml, 1,35 mmol). Después se añadió la sal de clorhidrato del 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano (90 mg, 0,6 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1 / 1) para dar un sólido de color blanco (60 mg, 24 % de rendimiento).

30

Ejemplo 23-1 Preparación: *N*-bencil-2-(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 23)



5 En DCM se disolvieron la *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-formamida (222 mg, 0,5 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,35 mmol). Se disolvió la sal de clorhidrato del 3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano (90 mg, 0,6 mmol) en THF y se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó  
10 secuencialmente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria. La purificación se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 1 / 1) para dar un sólido de color blanco (50 mg, 19 % de rendimiento).

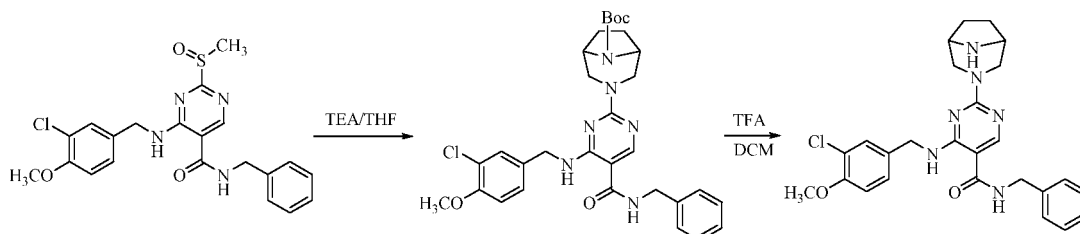
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 494,0

EM (m/e): 494 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 10,00 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 6H), 7,08 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,42 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 1,99 (m, 4H).

20 Ejemplo 24 Preparación: *N*-bencil-2-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 24)



25 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 16. Se usó el (1*R*,5*S*)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-carboxilato de *tert*-butilo (129 mg, 0,61 mmol) en lugar del 2,6-diazabicyclo[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo. El rendimiento total de las dos etapas fue del 35 %.

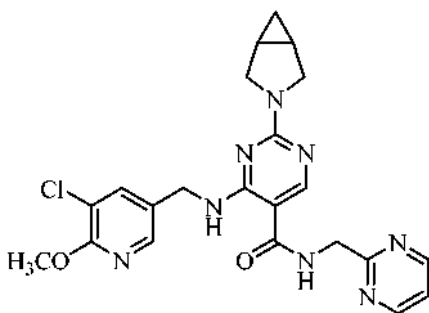
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 493,0

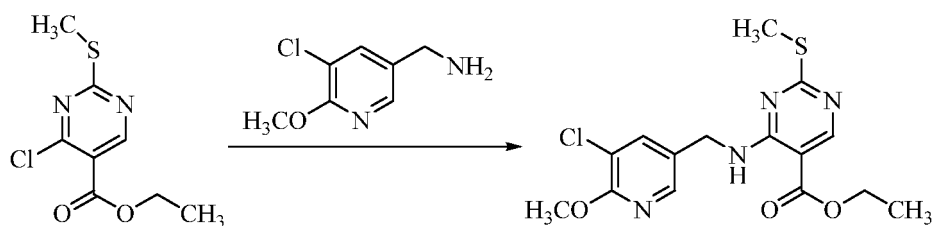
EM (m/e): 493 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,01 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 6H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,55 (m, 4H), 4,36 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,02 (d, 2H), 1,72 (m, 4H).

35 Ejemplo 25 Preparación: 2-(3-diazabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 25)



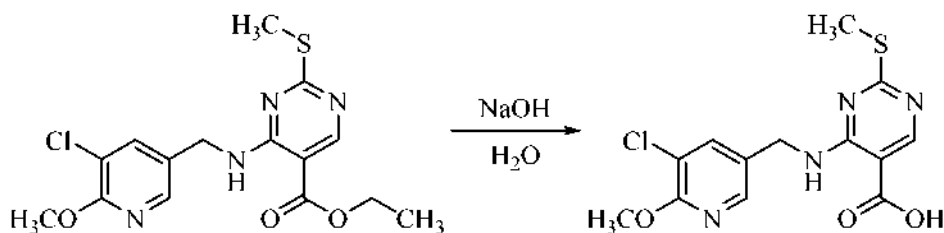
(1) Preparación: 4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



5

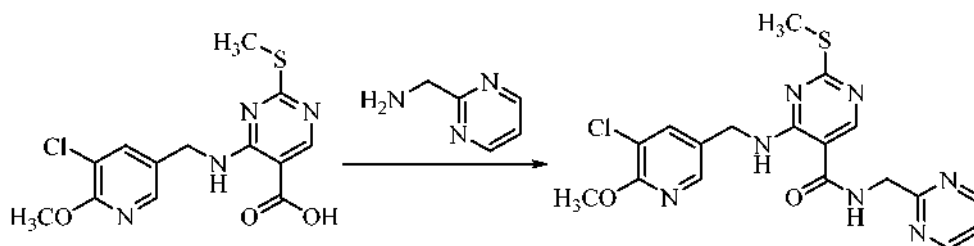
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (1). Se usó la (5-cloro-6-metoxipiridin-3-il) metilamina en lugar de la 3-cloro-4-metoxibencilamina en la etapa 1. Rendimiento: 23,3 %.

10 (2) Preparación: ácido 4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (2). Rendimiento: 63,2 %.

(3) Preparación: 4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-2-(metiltio)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida

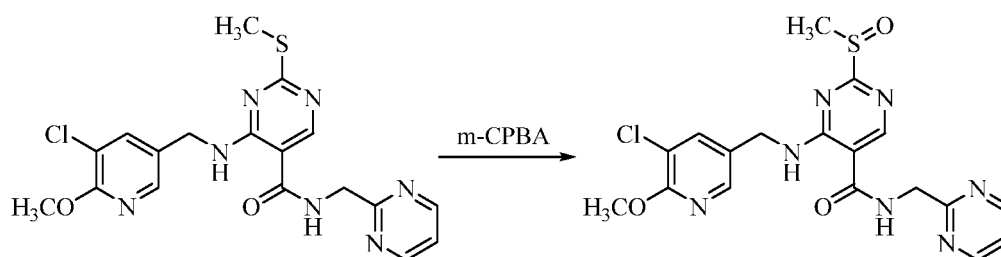


20

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (3). Rendimiento: 61,2 %.

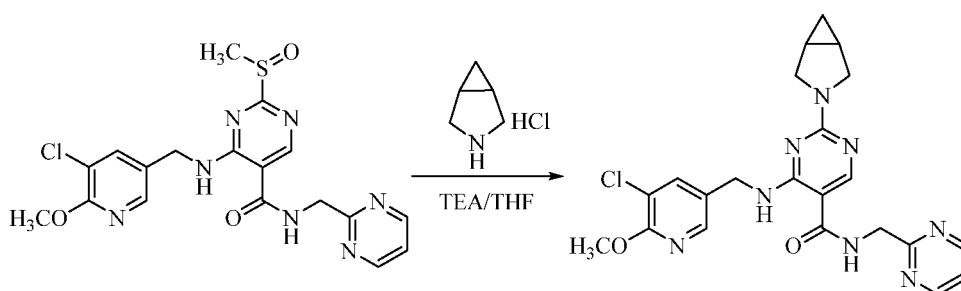
(4) Preparación: 4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-2-(metilsulfinil)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida

25



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (4). El producto en bruto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

- 5 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metil)amino)-*N*-(pirimidin-2-il-metil) pirimidin-5-formamida



- 10 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 25,7 %.

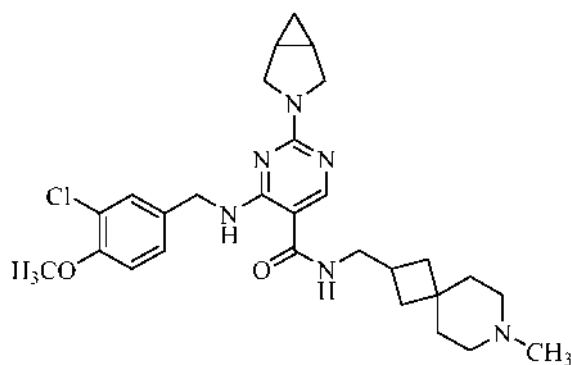
Fórmula molecular:  $C_{22}H_{23}ClN_8O_2$

Peso molecular: 466,9

- 15 EM (m/e): 466,9 ( $M + H^+$ )

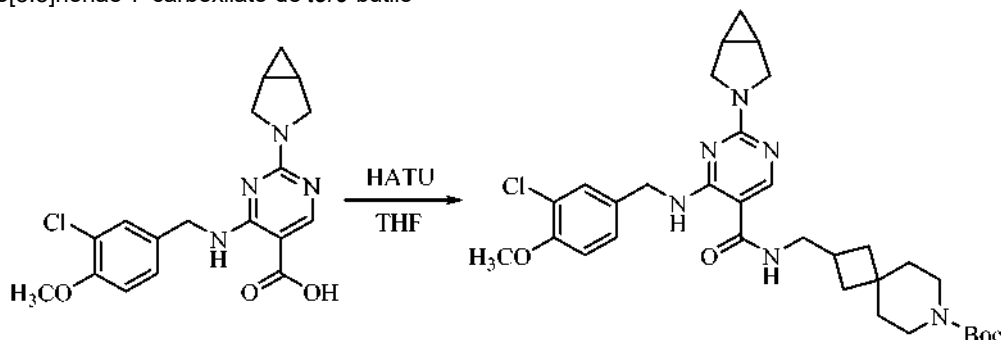
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,07 (t, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).

- 20 Ejemplo 26 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-((7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 26)



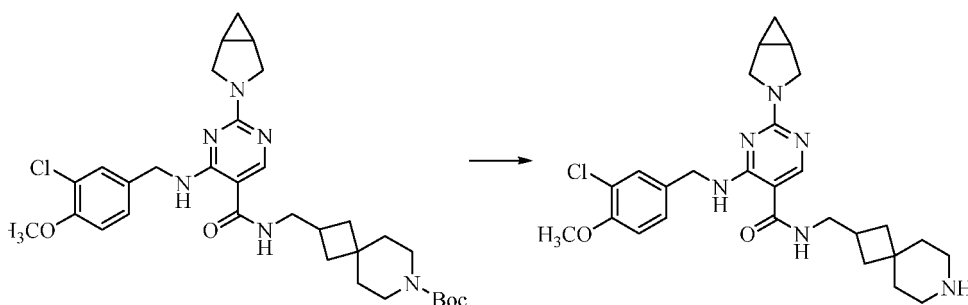
- 25

(1) Preparación: 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxi bencil)amino)pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo



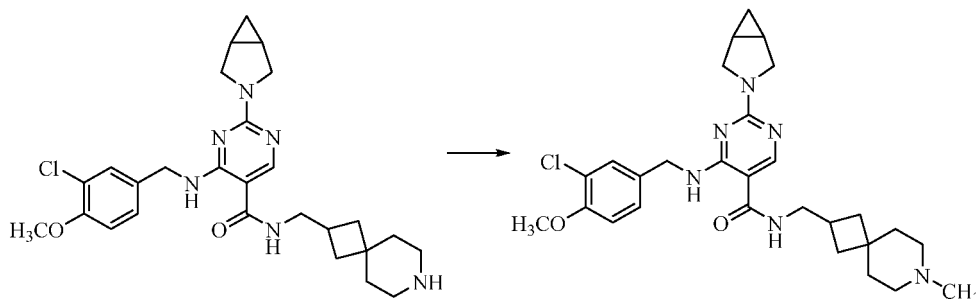
5 En THF (10 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (187 mg, 0,50 mmol), 2-(aminometil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (140 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (101 mg, 1 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió HATU (266 mg, 0,70 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, seguido de la adición de agua y una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar el 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 72 % de rendimiento).

15 (2) Preparación: *N*-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida



20 En DCM (15 ml) se disolvió el 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (220 mg, 0,36 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para dar un sólido. El rendimiento fue del 100 %. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

25 (3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-((7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida

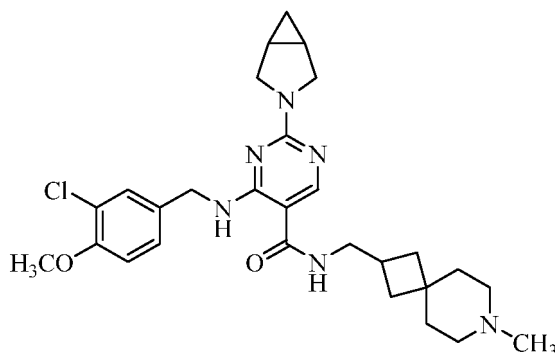


30 En THF (20 ml) se disolvió la anterior *N*-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida. Se añadió formalina (1 ml). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 h, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (134 mg, 0,63 mmol) y la reacción se continuó durante 4 h. La reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se filtró. La fase orgánica se secó y

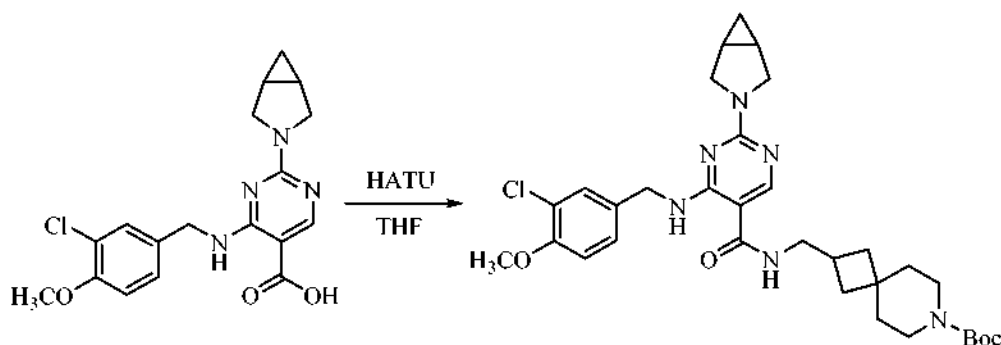


se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (39 mg, 21 % de rendimiento).

- 5 Ejemplo 26-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 26)

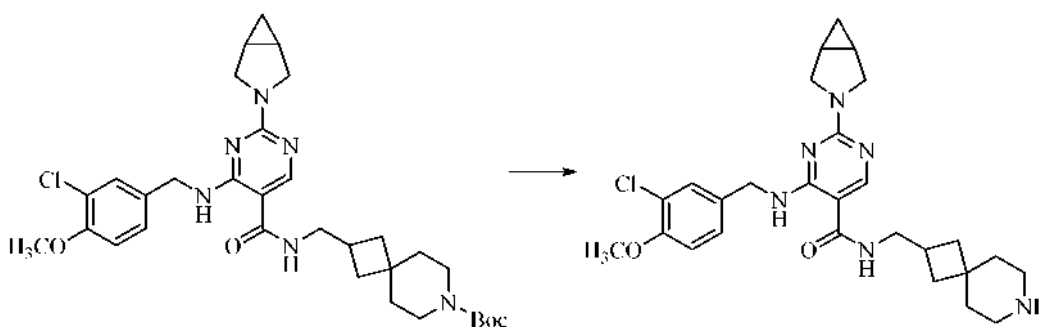


- 10 (1) Preparación: 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 En THF (40 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (375 mg, 1 mmol), 2-(aminometil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (275 mg, 1,1 mmol) y DIEA (0,5 ml, 2,8 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo y después se añadió HATU (439 mg, 1,2 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua, seguido de la extracción con DCM. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar el 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 69 % de rendimiento).

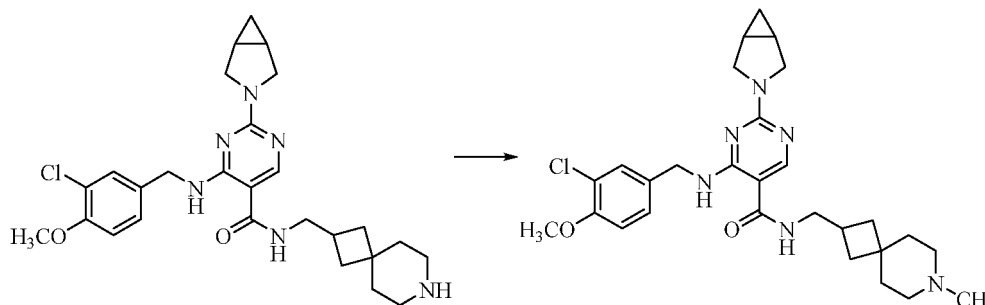
- 25 (2) Preparación: N-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida



- 30 En DCM (50 ml) se disolvió el 2-((2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)pirimidin-5-formamido)metil)-7-azaespiro[3.5]nonan-7-carboxilato de *tert*-butilo (420 mg, 0,69 mmol). Se añadió ácido

trifluoroacético (0,6 ml, 7,2 mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 5 h, después se concentró para dar un sólido. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-((7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida



En metanol (50 ml) se disolvió la anterior *N*-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-formamida (357 mg, 0,7 mmol). Se añadió formalina (284 mg, 3,5 mmol). Se añadió lentamente borhidruro de sodio (133 mg, 3,5 mmol). La reacción se continuó durante 10 h, después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 20 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(7-metil-7-azaespiro[3.5]nonan-2-il)metil) pirimidin-5-formamida (100 mg, 27,4 % de rendimiento).

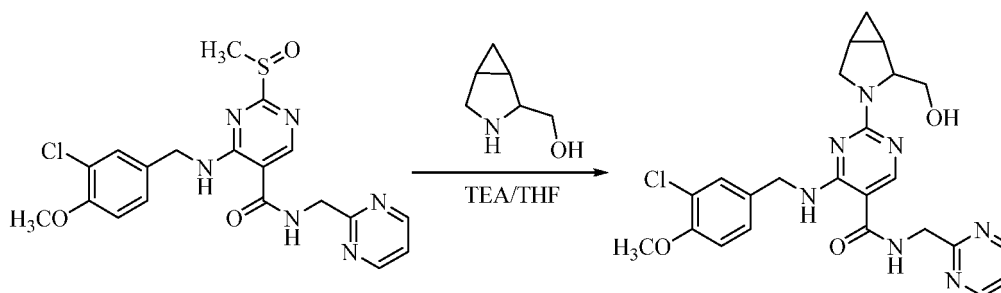
Fórmula molecular:  $C_{28}H_{37}ClN_6O_2$

Peso molecular: 525,1

EM (m/e): 526 ( $M + H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,92 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,43 - 1,78 (m, 8H), 0,75 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).

Ejemplo 27 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroxilmetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 27)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1(5). Se usó la sal de clorhidrato del (3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il) metanol (65 mg, 0,54 mmol) en la etapa 5 en lugar de la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano para dar el Compuesto 27.

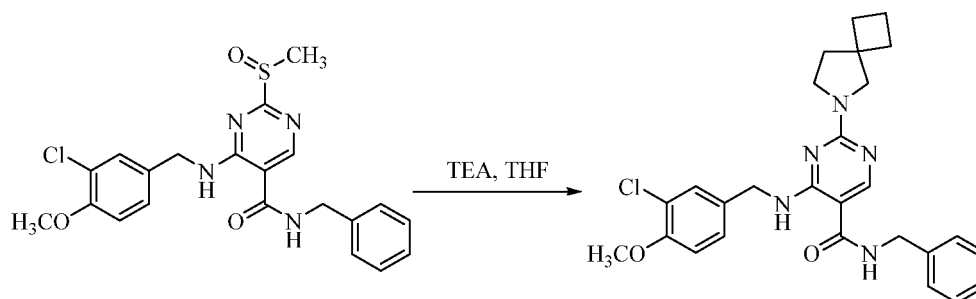
Fórmula molecular:  $C_{24}H_{26}ClN_7O_3$

Peso molecular: 496,0

EM (m/e): 496,2 ( $M + H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,10 (s, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,77 (d, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,17 (s, 1H).

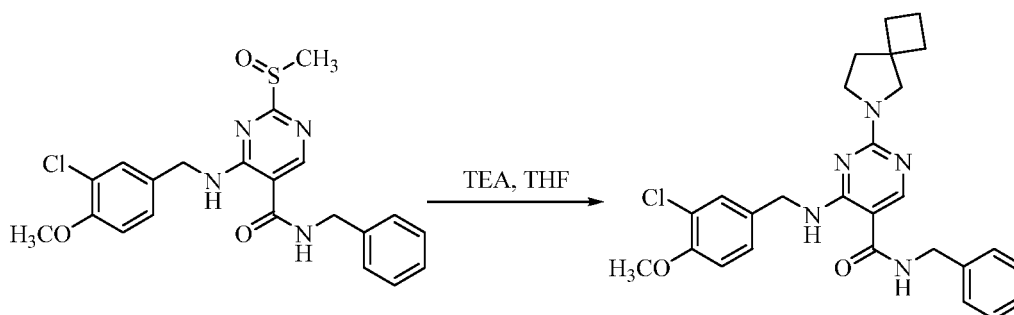
Ejemplo 28 Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6-azaespiro[3.4]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 28)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 80 %.

- 5      Fórmula molecular:  $C_{27}H_{30}ClN_5O_2$   
 Peso molecular: 492,0  
 EM (m/e): 492,3 ( $M + H^+$ )  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,19 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 5H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 1,87 - 1,95 (m, 8H).

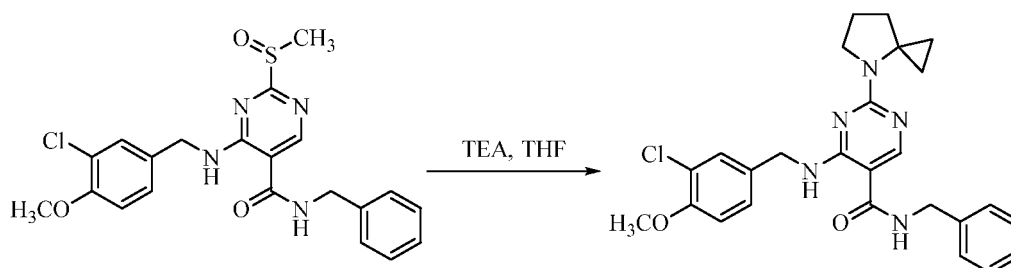
10      Ejemplo 28-1 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6-azaespiro[3.4]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 28)



15      Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 21. Se usó el 6-azaespiro[3.4]octano (50 mg, 0,45 mmol) en lugar del 5-azaespiro[2.4]heptano para dar el Compuesto 28. Rendimiento: 80 %.

- 20      Fórmula molecular:  $C_{27}H_{30}ClN_5O_2$   
 Peso molecular: 492,0  
 EM (m/e): 492,3 ( $M + H^+$ )  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,19 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 5H), 7,19 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (m, 4H), 1,87 - 1,95 (m, 8H).

25      Ejemplo 29 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(4-azaespiro[2.4]heptan-4-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 29)



30      Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 15 %.

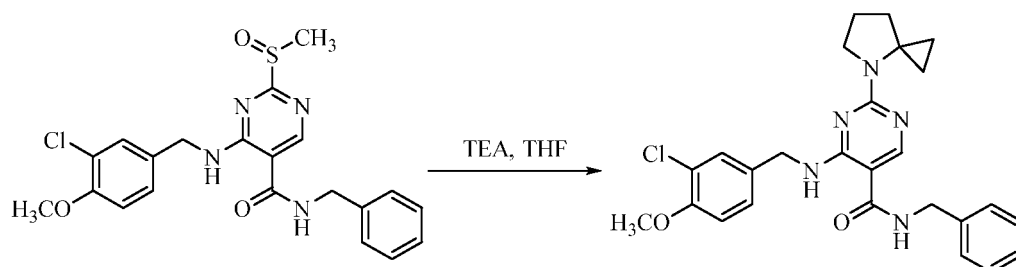
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 478,0

EM (m/e): 478,2 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 9,90 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 1,97 (s, 4H), 1,85 (s, 2H), 0,52 (s, 2H).

Ejemplo 29-1 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(4-azaespiro[2.4]heptan-4-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 29)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 21. Se usó el 4-azaespiro[2.4]heptano (190 mg, 2,0 mmol) en lugar del 5-azaespiro[2.4]heptano para dar el Compuesto 29. Rendimiento: 15 %.

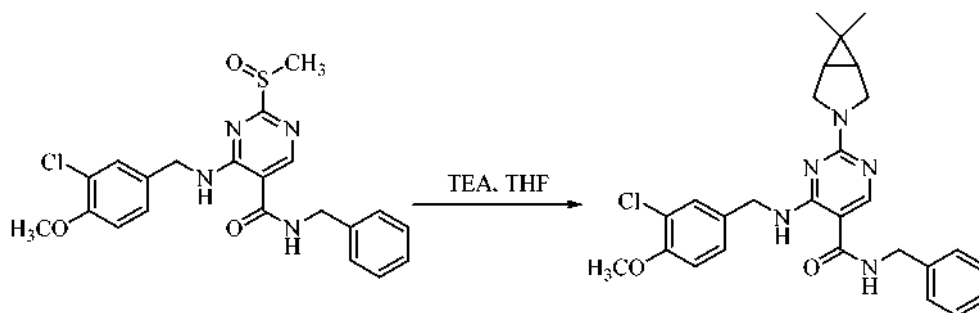
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 478,0

EM (m/e): 478,2 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, sal de clorhidrato): δ 9,90 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 1,97 (s, 4H), 1,85 (s, 2H), 0,52 (s, 2H).

Ejemplo 30 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 30)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 42 %.

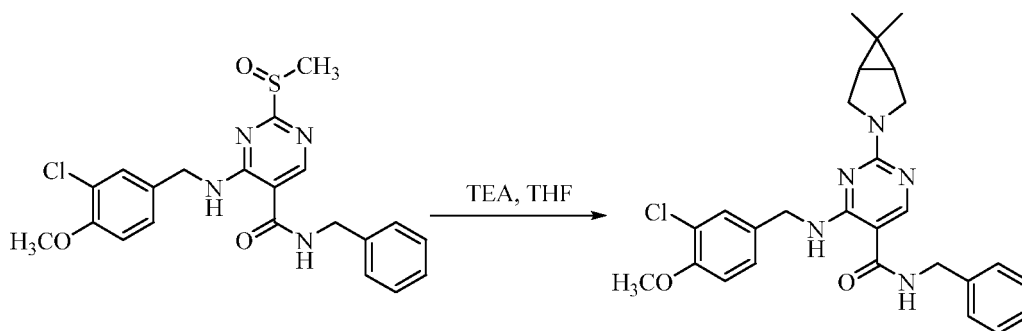
Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 492,0

EM (m/e): 492,0 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,99 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,55 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 1,43 (s, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

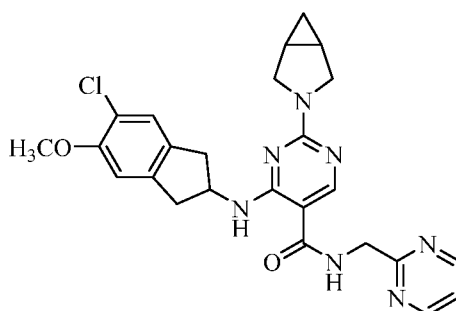
Ejemplo 30-1 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 30)



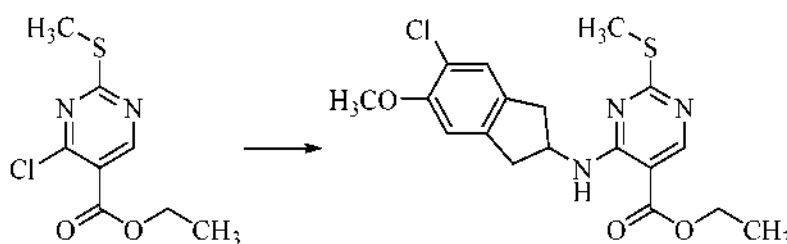
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 21. Se usó el 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (68 mg, 0,61 mmol) en lugar del 5-azaespiro[2.4]heptano para dar el Compuesto 30. Rendimiento: 42 %.

5  
 Fórmula molecular:  $C_{27}H_{30}ClN_5O_2$   
 Peso molecular: 492,0  
 EM (m/e): 492,0 ( $M + H^+$ )  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,99 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,55 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 1,43 (s, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Ejemplo 31 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-N-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 31 - comparativo)

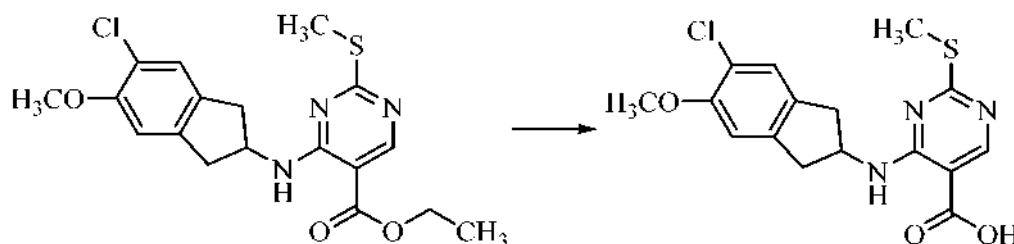


15  
 (1) Preparación: 4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



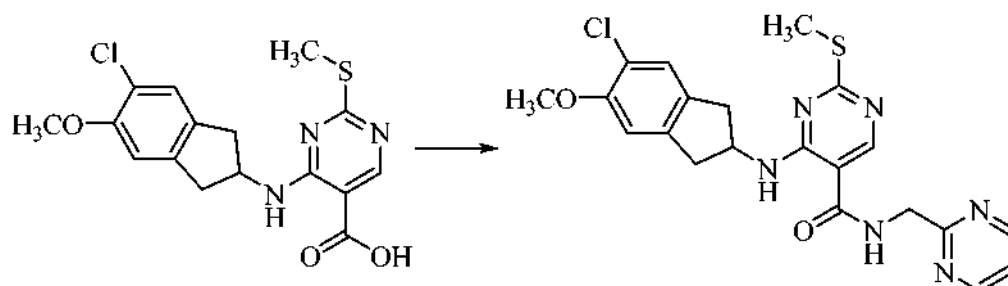
20  
 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (1). Se usó la 5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (1 g, 4,3 mmol) en la etapa 1 en lugar de la 3-cloro-4-metoxibencilamina para dar el producto, que se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

25  
 (2) Preparación: ácido 4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxílico



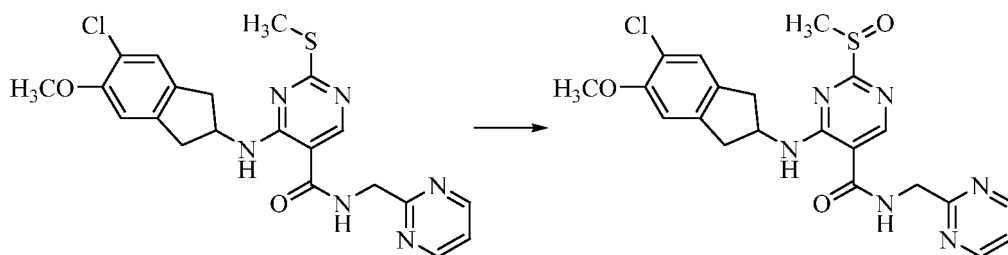
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

5 (3) Preparación: 4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-(metiltio)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



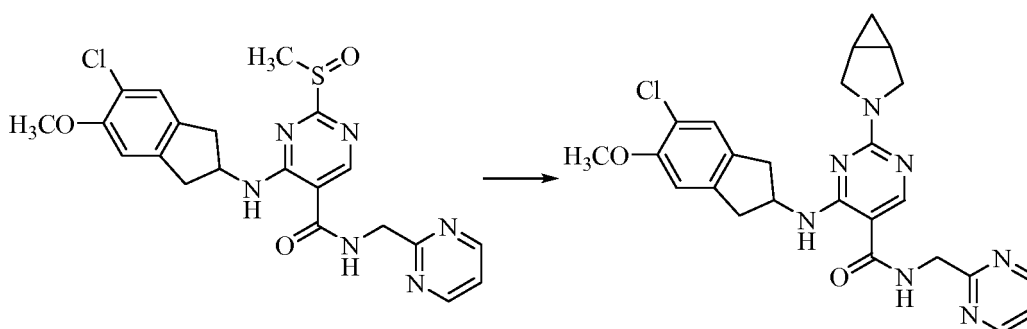
10 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (3). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(4) Preparación: 4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-(metilsulfinil)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (4). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

20 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((5-cloro-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-*N*-(pirimidin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida



25 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 24 %.

Fórmula molecular:  $C_{25}H_{26}ClN_7O_2$

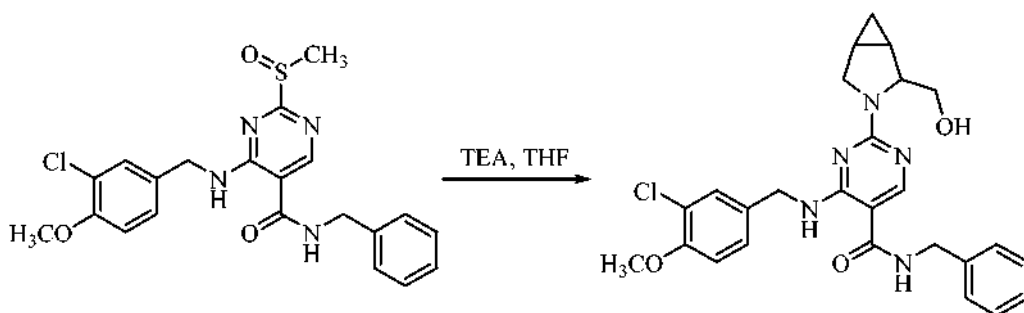
Peso molecular: 492,0

EM (m/e): 492,2 ( $M + H^+$ )

30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,84 (d, 1H), 8,73 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,26 (s, 1H).

Ejemplo 32 Preparación: *N*-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 32)

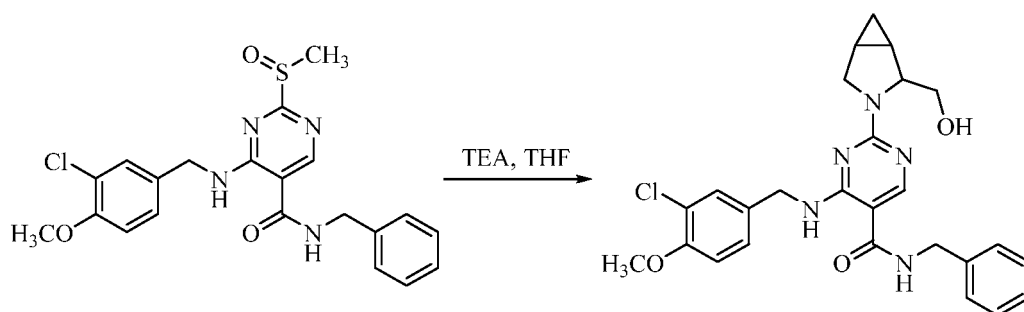
35



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (5). Rendimiento: 28 %.

- 5      Fórmula molecular:  $C_{26}H_{28}ClN_5O_3$   
 Peso molecular: 494,0  
 EM (m/e): 494,2 ( $M + H^+$ )  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,1 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,61 (m, 3H),  
 10      0,87 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

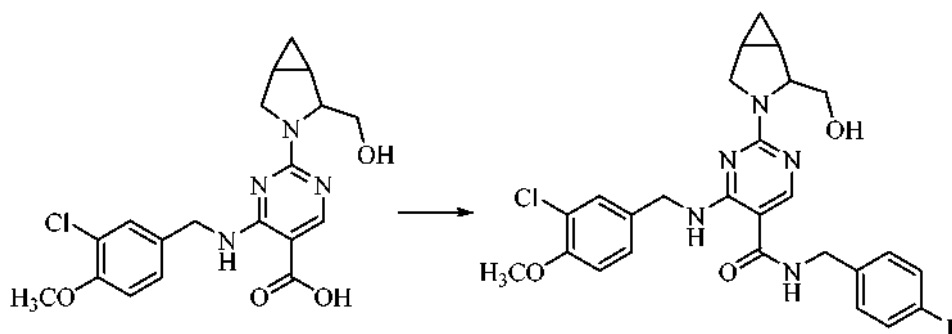
Ejemplo 32-1 Preparación: N-bencil-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 32)



- 15      Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 21. Se usó el (3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-il) metanol (65 mg, 0,54 mmol) en lugar del 5-azaespiro[2.4]heptano para dar el Compuesto 32. Rendimiento: 28 %.

- 20      Fórmula molecular:  $C_{26}H_{28}ClN_5O_3$   
 Peso molecular: 494,0  
 EM (m/e): 494,2 ( $M + H^+$ )  
 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,1 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 1,61 (m, 3H),  
 25      0,87 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

Ejemplo 33 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(4-fluorobencil)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 33)



- 30      Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la (4-fluorofenil)metilamina (41 mg, 0,33 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 33. Rendimiento: 32 %.

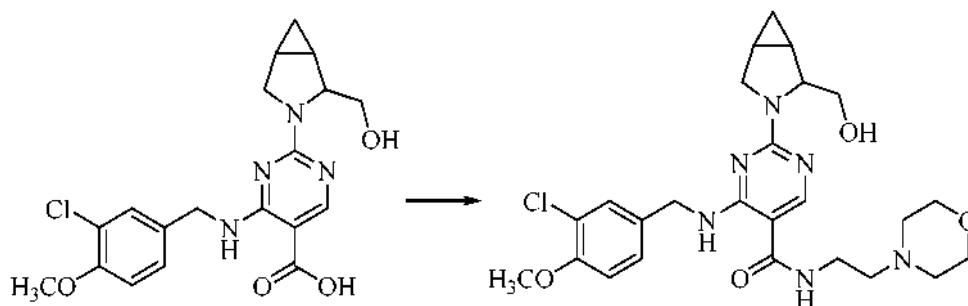
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 512,0

EM (m/e): 512,2 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,08 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,52 (m, 4H), 4,41 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 34 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(2-morfolinetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 34)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la 2-morfolinotano-1-amina (41 mg, 0,32 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 34. Rendimiento: 24 %.

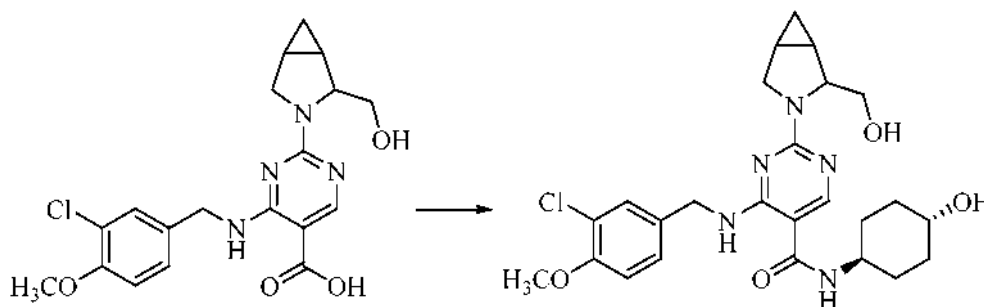
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

Peso molecular: 517,0

EM (m/e): 517,3 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,53 - 3,72 (m, 5H), 3,41 (m, 2H), 2,48 - 2,57 (m, 6H), 1,56 (m, 1H), 1,32 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 35 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 35)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (64 mg, 0,55 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 35. Rendimiento: 28 %.

Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

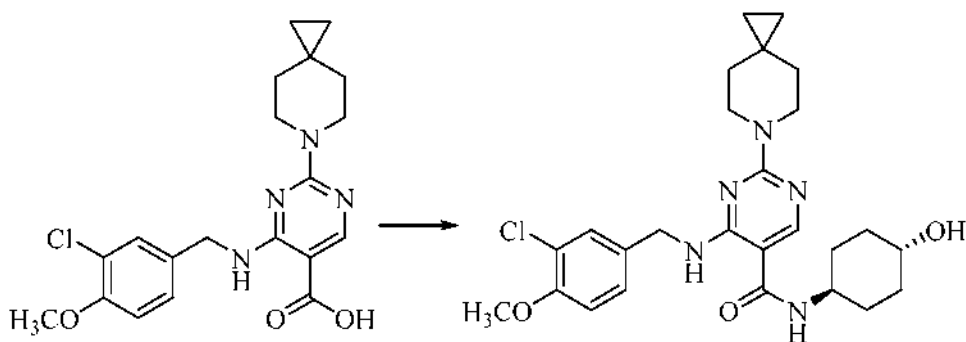
Peso molecular: 502,0

EM (m/e): 502,3 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,08 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,03 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 0,76 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).

Ejemplo 36 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(6-azaespiro[2.5]octan-6-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 36)

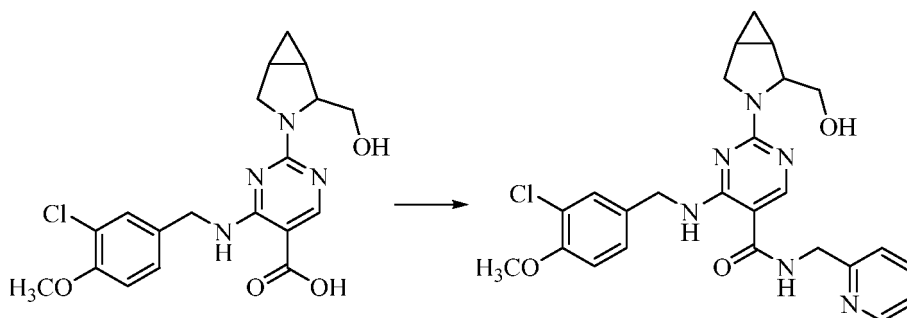




Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (104 mg, 0,90 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 36.

5  
 Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 500,0  
 EM (m/e): 500,3 (M+ H<sup>+</sup>)  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,56 (d, 1H),  
 10 4,54 (d, 2H), 3,85 - 3,87 (m, 8H), 3,65 (m, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,22 - 1,61 (m, 9H), 0,36 (s, 4H).

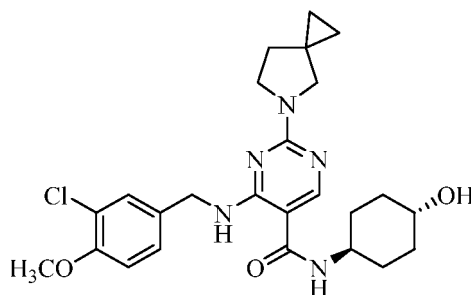
Ejemplo 37 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 37)



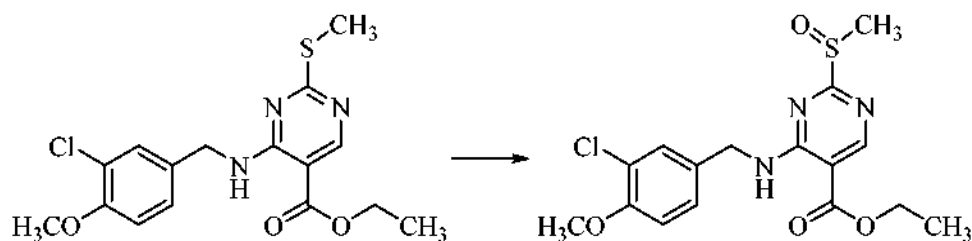
15  
 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la piridin-2-ilmetilamina (59 mg, 0,55 mmol) en la etapa 3 para dar el Compuesto 37. Rendimiento: 44 %.

20  
 Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 495  
 EM (m/e): 495,2 (M + H<sup>+</sup>)  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,10 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, 1H),  
 25 7,19 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,57 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,16 (m, 1H).

Ejemplo 38 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 38)



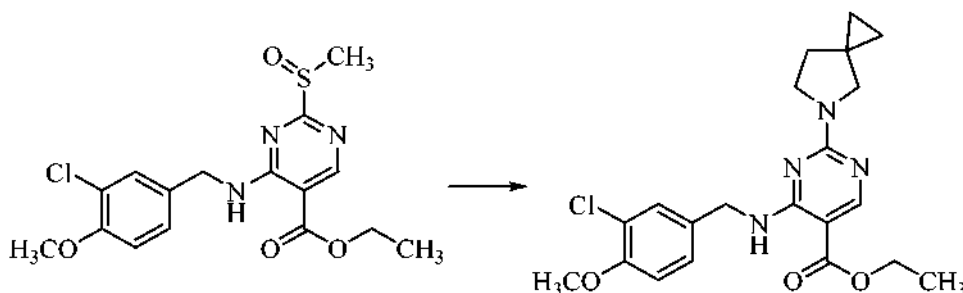
30  
 (1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (1). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

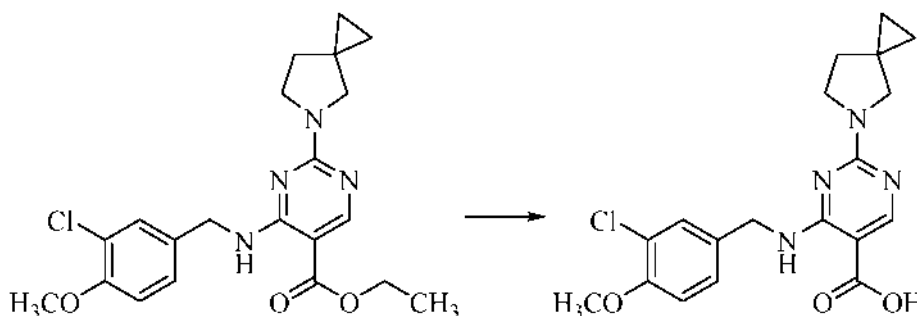
5

(2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-carboxilato de etilo



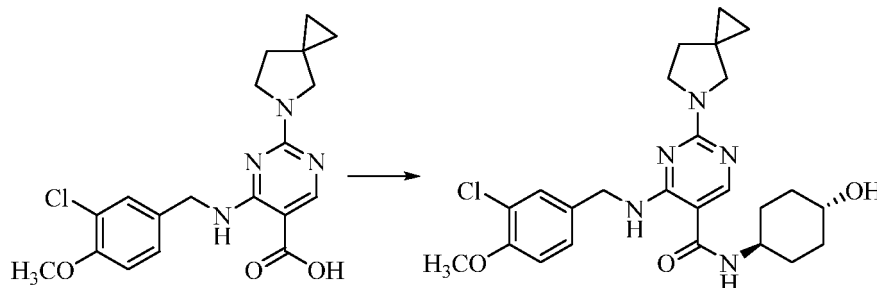
10 El material era la sal de clorhidrato del 5-azaespiro[2.4]heptano (14,6 mg, 109 mmol). Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (2). Rendimiento: 81 %.

(3) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-carboxílico



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 1 (2). Se usó el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,4 g, 8,17 mmol) en la etapa 2 en lugar del 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo. Rendimiento: 54 %.

20 (4) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida



25 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Rendimiento: 44 %.

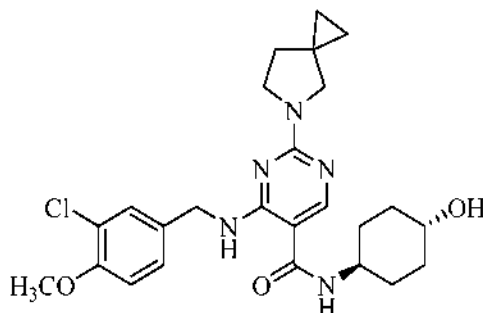
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 486,0

EM (m/e): 486,3 (M + 1)

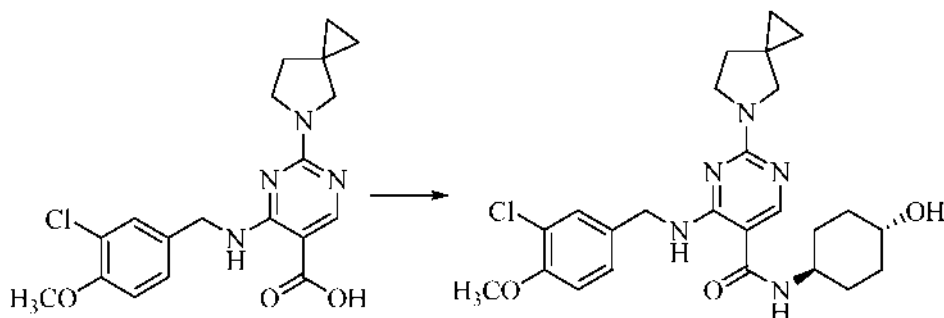
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,64 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,05 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,59 (m, 4H).

Ejemplo 38-1 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 38)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 38 (1)-(3).

15 (4) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida



20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la sal de clorhidrato de la trans-4-hidroxiciclohexilamina (1,12 g, 7,37 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 38. Rendimiento: 69 %.

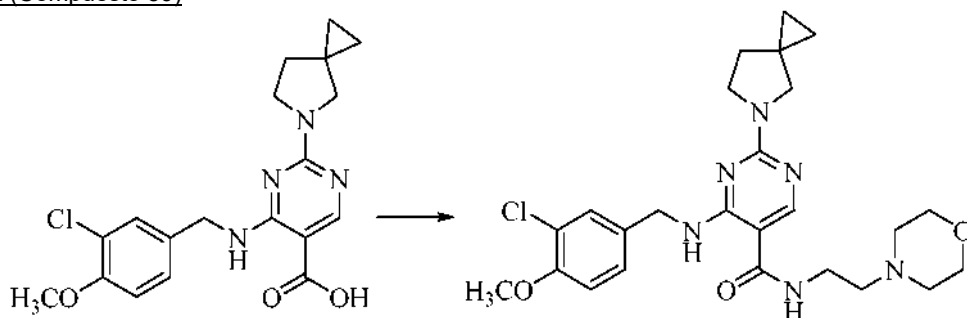
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 486,0

EM (m/e): 486,3 (M+ H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,39 - 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,86 - 6,85 (m, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 4H), 1,88 - 1,85 (m, 2H), 1,43 - 1,39 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 2H), 0,63 - 0,59 (m, 4H),

Ejemplo 39 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(2-morfolinetil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 39)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la 2-morfolino etan-1-amina (100 mg, 0,77 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 39. Rendimiento: 59 %.

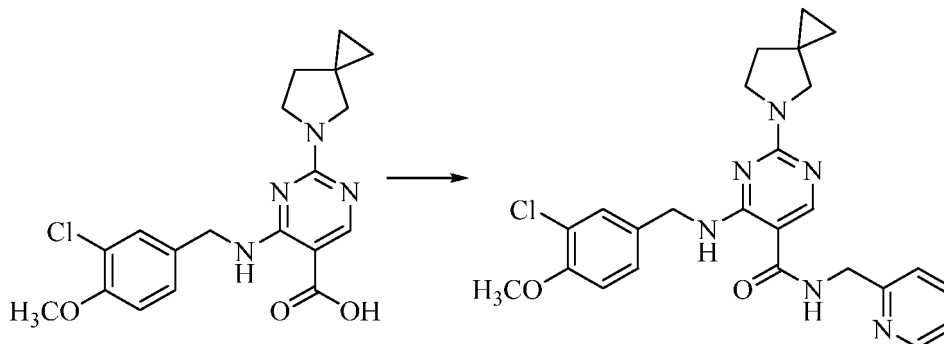
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{33}ClN_6O_3$

Peso molecular: 501,0

EM (m/e): 501,3 ( $M + H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,02 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (m, 6H), 3,44 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 0,61 (m, 4H).

10 Ejemplo 40 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piridin-2-ilmetil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 40)



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la piridin-2-ilmetilamina (117 mg, 1,08 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 40. Rendimiento: 60 %.

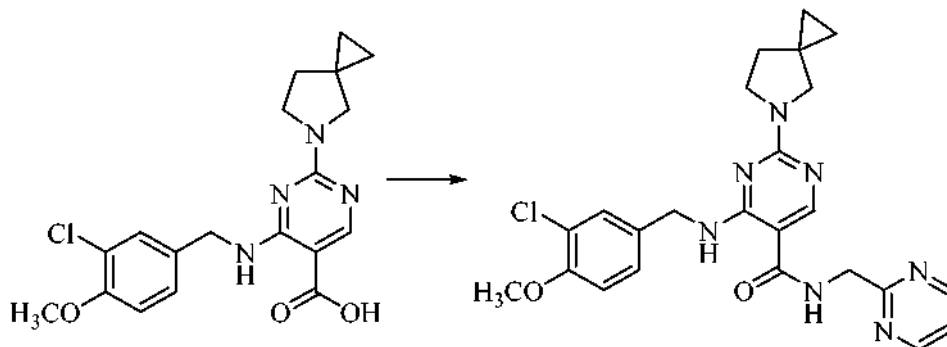
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{27}ClN_6O_2$

Peso molecular: 479, 0

EM (m/e): 479, 2 ( $M + 1$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 0,61 (m, 4H).

25 Ejemplo 41 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(pirimidin-2-ilmetil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 41)



30 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 2 (3). Se usó la pirimidin-2-ilmetilamina (118 mg, 0,90 mmol) en la etapa 3 en lugar de la piridin-2-ilmetilamina para dar el Compuesto 41. Rendimiento: 65 %.

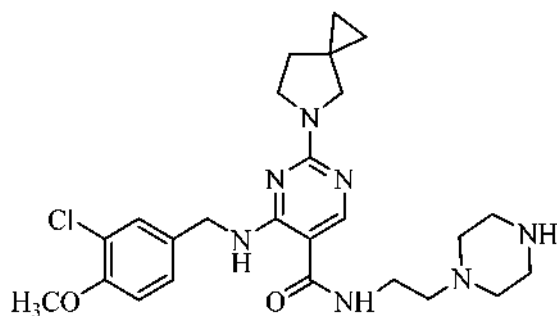
Fórmula molecular:  $C_{24}H_{26}ClN_7O_2$

Peso molecular: 480, 0

EM (m/e): 480, 2 ( $M + H^+$ )

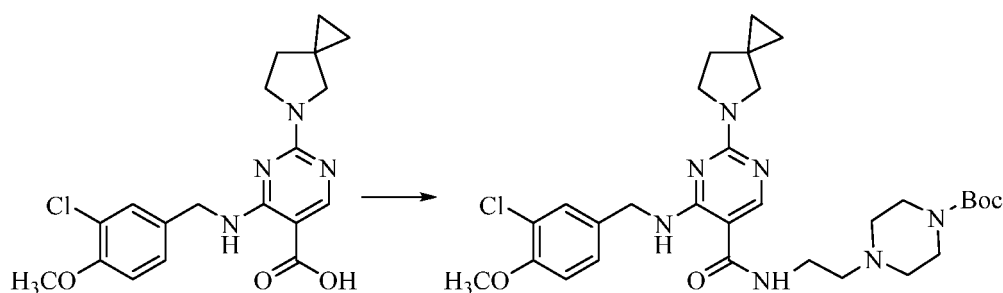
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,81 (d, 2H), 4,57 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 0,61 (m, 4H).

40 Ejemplo 42 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamida (Compuesto 42)



(1) Preparación: 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

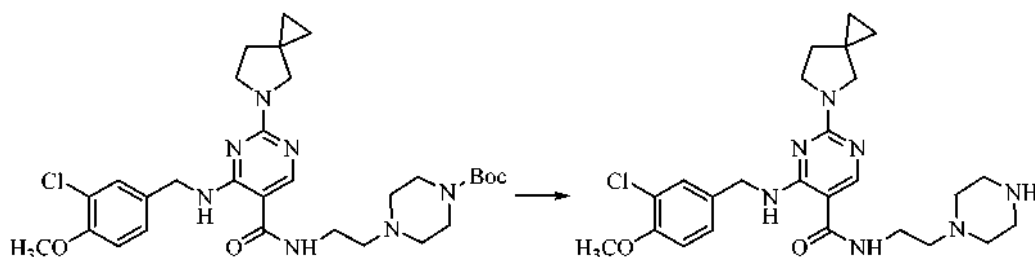
5



En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro [2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-carboxílico (1,0 g, 2,58 mmol), 4-(2-aminoetil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (708 mg, 3,09 mmol) y HATU (1,17 g, 3,09 mmol). Se añadió DIEA (1 ml, 5,16 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 150 / 1) para dar el 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (871 mg, 56 % de rendimiento).

15

(2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida



20

En DCM (10 ml) se disolvió el 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (871 mg, 1,45 mmol). Se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 6 h, después se concentró para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (660 mg, 91 % de rendimiento).

25

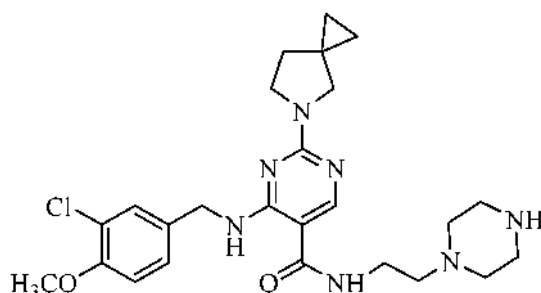
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 500,0

EM (m/e): 500,3 (M + H<sup>+</sup>)

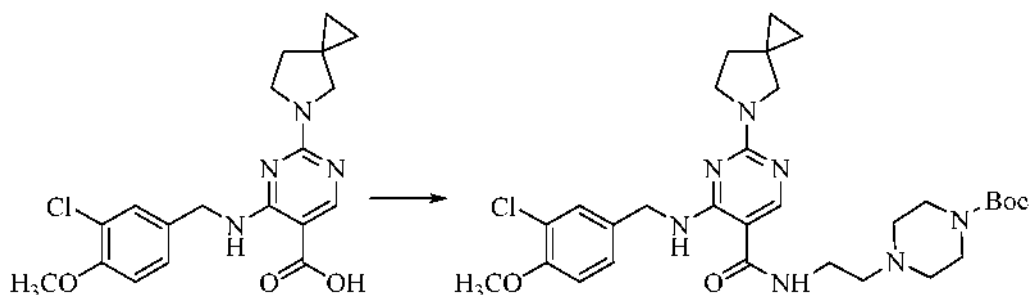
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,06 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,62 (m, 4H).

35 Ejemplo 42 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 42)



(1) Preparación: 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

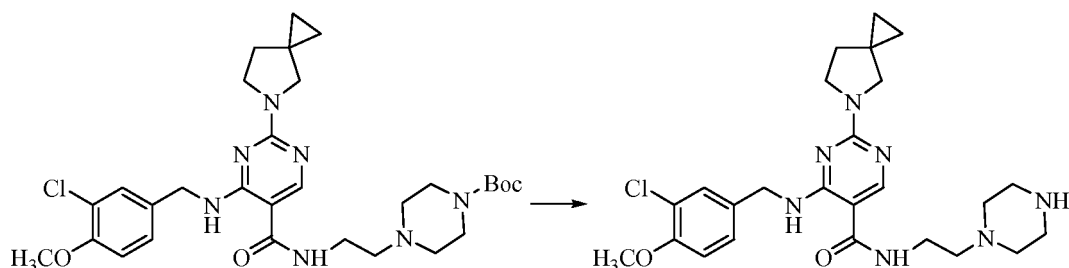


En THF (50 ml) se disolvieron el ácido 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro [2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-carboxílico (1,0 g, 2,58 mmol), 4-(2-aminoetil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (709 mg, 3,1 mmol) y HATU (1,18 g, 3,09 mmol). Se añadió DIEA (1 ml, 5,16 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 8 h. El disolvente se eliminó, y se añadió DCM (50 ml) para la resolución. La fase del DCM se lavó con agua (50 ml x 3). La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 150 / 1) para dar el 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (910 mg, 59 % de rendimiento).

10

15

(2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida



20

En DCM (20 ml) se disolvió el 4-(2-(4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido)etil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,00 mmol). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que la fase del DCM fue alcalina. La fase del DCM se concentró para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color blanco (454 mg, 91 % de rendimiento).

25

30

Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>

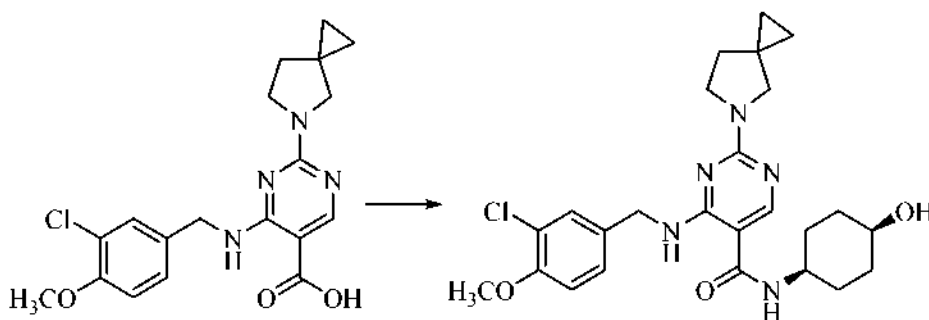
Peso molecular: 500,0

EM (m/e): 500,3 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,06 (m, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,76 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 1,88 (m, 2H), 0,62 (m, 4H).

35

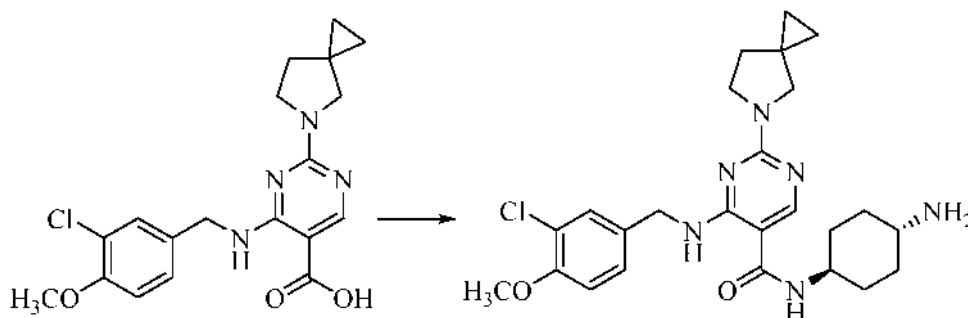
Ejemplo 43 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidrox ciclohexil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 43)



5 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 42 (1). Se usó la sal de clorhidrato de la *trans*-4-hidrox ciclohexilamina (234 mg, 1,55 mmol) en la etapa 1 en lugar del 4-(2-amino etil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo para dar el Compuesto 43. Rendimiento: 32 %.

10 Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>CN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
 Peso molecular: 486,0  
 EM (m/e): 86,3 (M + H<sup>+</sup>)  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,95 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,73 (d, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 1,87 (t, 2H), 1,72 (m, 9H), 0,62 (m, 4H).

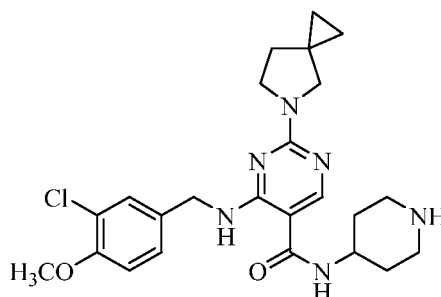
15 Ejemplo 44 Preparación: N-(trans-4-aminociclohexil)-4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 44)



20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 42 (1). Se usó la sal de clorhidrato de la *trans*-4-aminociclohexilamina (147 mg, 1,29 mmol) en la etapa 1 en lugar del 4-(2-aminoetil) piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo para dar el Compuesto 44. Rendimiento: 32 %.

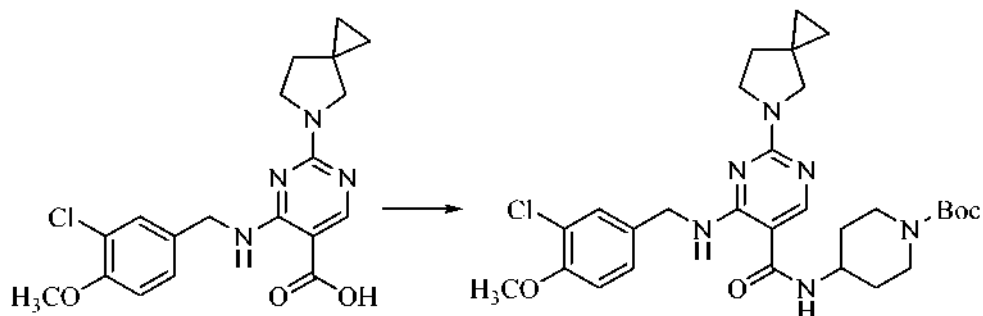
25 Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>  
 Peso molecular: 485,0  
 EM (m/e): 485,3 (M + H<sup>+</sup>)  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,03 (m, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 0,60 (m, 4H).

30 Ejemplo 45 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-N-(piperidin-4-il)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 45)



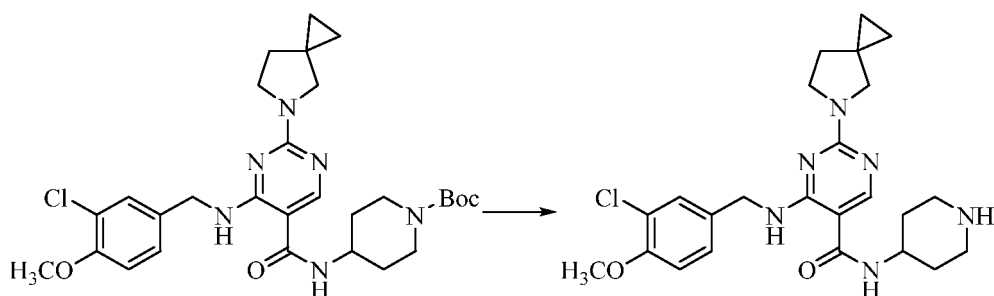
35

(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)pirimidin-5-formamido) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 42 (1). Se usó el 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (308 mg, 1,55 mmol) en la etapa 1 en lugar del 4-(2-aminoetil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo para dar el Compuesto 45. Rendimiento: 37 %.

10 (2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(piperidin-4-il)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 42 (2). Rendimiento: 80 %.

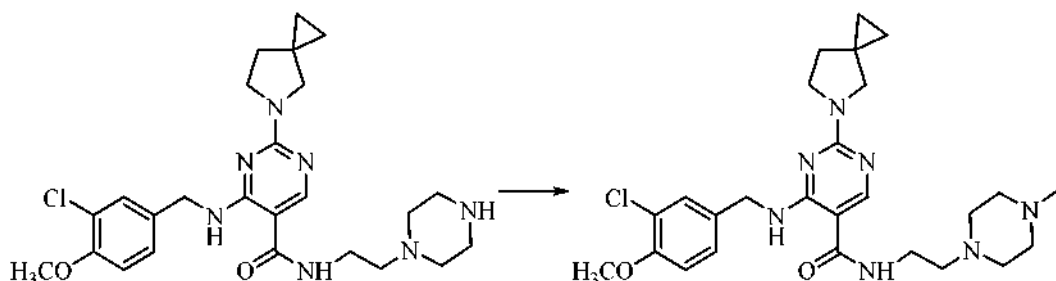
Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Peso molecular: 471,0

EM (m/e): 471,2 (M+ H<sup>+</sup>)

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, sal de clorhidrato): δ 12,83 (m, 1H), 9,96 (m, 1H), 9,61 (m, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,15 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,55 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

25 Ejemplo 46 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 46)



30 En metanol (20 ml) se disolvió la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (250 mg, 0,5 mmol). Se añadió formalina (37 %, 61 mg, 0,75 mmol). La reacción se llevó a cabo a 0 °C durante 1 h. Se añadió borhidruro de sodio (38 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La reacción se continuó durante 2 h, después se inactivó con agua. La mezcla de reacción se filtró, se secó y se concentró para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (168 mg, 65 % de rendimiento). El producto se disolvió en metanol (5 ml), y se añadió ácido clorhídrico



(0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó mediante una evaporación para dar la sal de clorhidrato del compuesto en forma de un sólido de color blanco.

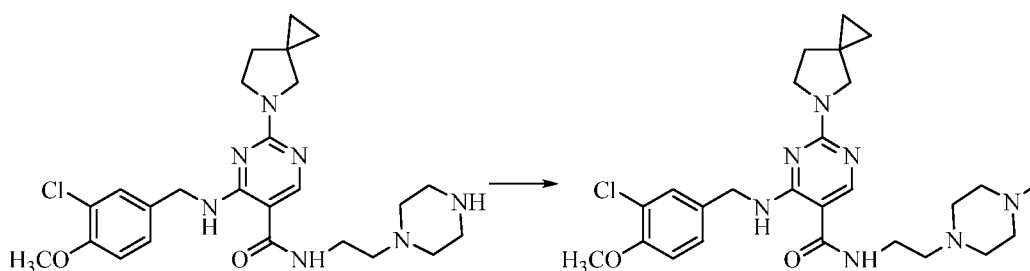
Fórmula molecular:  $C_{26}H_{36}ClN_7O_2$

Peso molecular: 514,1

EM (m/e): 514,2 ( $M+H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,79 (m, 1H), 12,27 (m, 1H), 9,94 (m, 1H), 9,49 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,78 (m, 10H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 0,86 (m, 4H).

Ejemplo 46-1 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 46)



Se disolvió en metanol (10 ml) la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(piperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (250 mg, 0,5 mmol). Se añadió formalina (37 %, 61 mg, 0,75 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió borhidruro de sodio (28 mg, 0,75 mmol). La reacción se continuó durante 8 h, seguido de la adición de DCM (50 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua tres veces (50 ml cada vez). La fase orgánica se secó y se concentró para dar la 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (168 mg, 65 % de rendimiento). El producto se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió ácido clorhídrico (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó mediante una evaporación para dar la sal de clorhidrato del compuesto en forma de un sólido de color blanco.

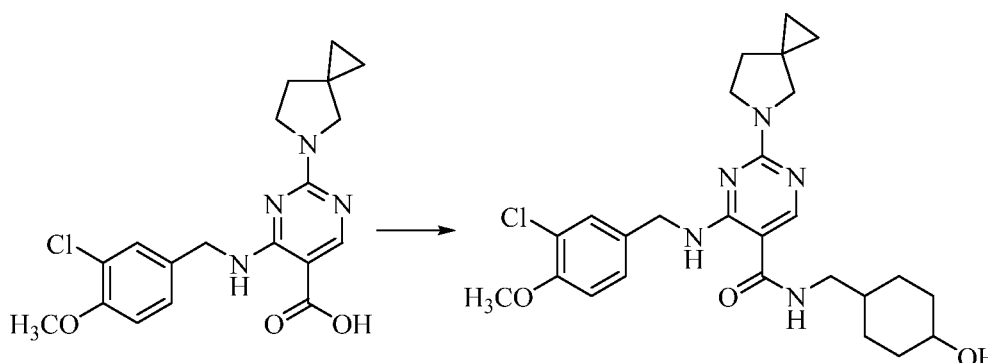
Fórmula molecular:  $C_{26}H_{36}ClN_7O_2$

Peso molecular: 514,1

EM (m/e): 514,2 ( $M+H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  12,79 (m, 1H), 12,27 (m, 1H), 9,94 (m, 1H), 9,49 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,78 (m, 10H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 0,86 (m, 4H).

Ejemplo 47 Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-*N*-(4-hidroxiciclohexil)metil-2-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il) pirimidin-5-formamida (Compuesto 47)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 42 (1). Se usó el 4-aminometilciclohexanol (40 mg, 0,31 mmol) en la etapa 1 en lugar del 4-(2-aminoetil) piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo para dar el Compuesto 47.

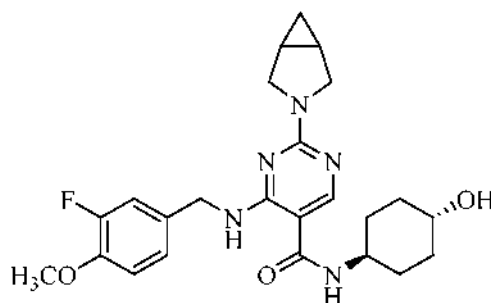
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 500,0

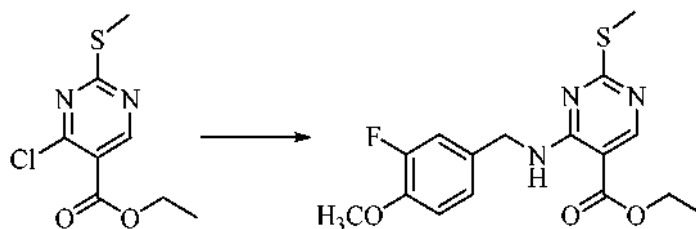
EM (m/e): 500,2 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,61 (m, 4H),

Ejemplo 48 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 48)

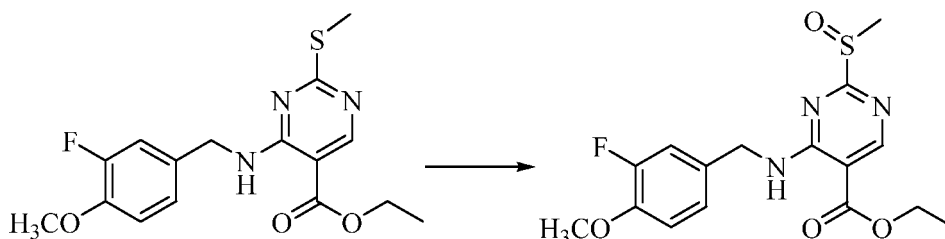


(1) Preparación: 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



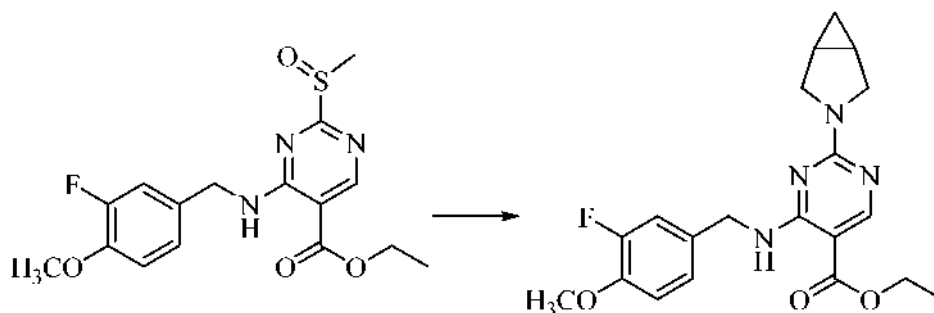
En DCM (50 ml) se disolvieron 4-cloro-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 6,46 mmol), 3-fluoro-4-metoxibencilamina (1,0 g, 6,45 mmol) y trietilamina (1,3 g, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 min, y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (2,2 g, rendimiento: 97 %).

(2) Preparación: 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



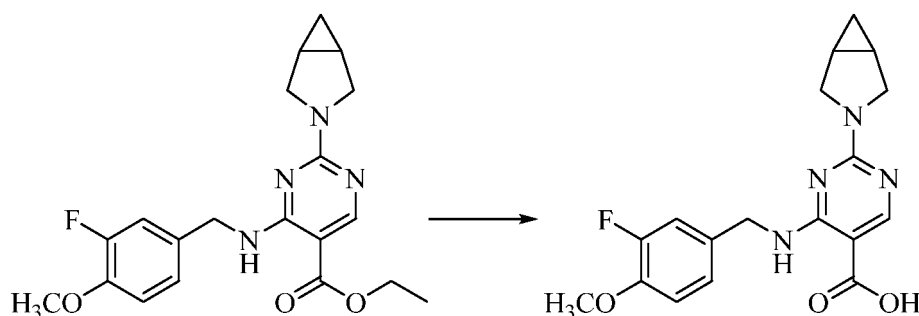
En DCM (50 ml) se disolvió el 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,2 g, 6,3 mmol), se añadió m-CPBA (ácido 3-cloroperbenzoico, 1,1 g, 6,4 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo. El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



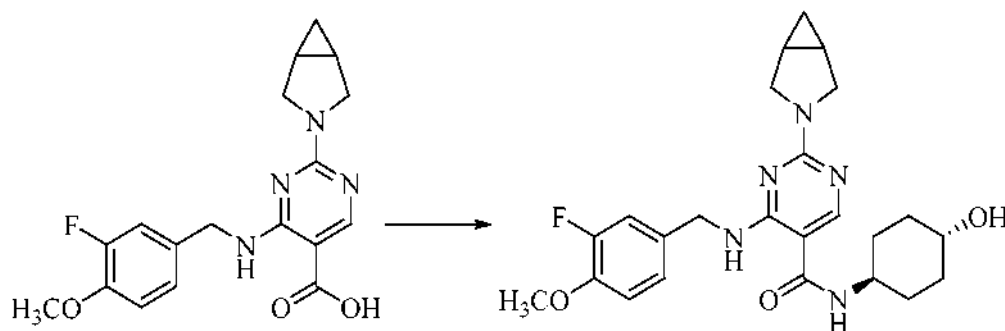
En DCM (50 ml) se disolvió el producto anterior 4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo. A la solución se añadieron la sal de clorhidrato del 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (0,8 g, 6,67 mmol) y trietilamina (4 ml, 28,8 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 18 h, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria para dar el 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,1 g). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



En una mezcla de agua (5 ml), etanol (5 ml) y THF (15 ml) se disolvieron 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,9 mmol) e hidróxido de sodio (260 mg, 6,5 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó mediante una evaporación, seguido de la adición de agua y un lavado con DCM. La fase acuosa se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico diluido, y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (580 mg, 41,5 % de rendimiento).

(5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-N-(*trans*-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida



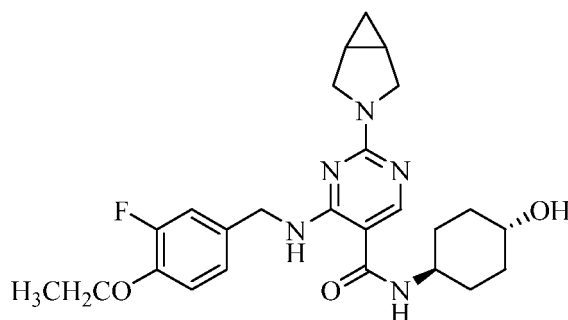
En una mezcla de DCM (20 ml) y THF (20 ml) se disolvieron el ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico (580 mg, 1,62 mmol), *trans*-4-hidroxiciclohexilamina (187 mg, 1,62 mmol), TEA (485 mg, 4,79 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (743 mg, 1,95 mmol). La reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante 17 h. El disolvente se eliminó mediante una evaporación, seguido de la adición de agua y una extracción con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato

de sodio y se concentró para dar un sólido, que se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice (DCM / metanol = 50 / 1) para dar la 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-metoxibencil)amino)-N-(trans-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (200 mg, 27,1% de rendimiento).

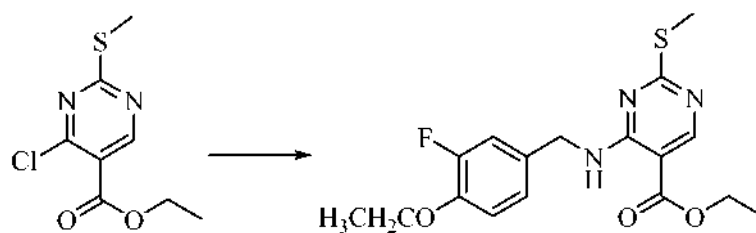
5  
 Fórmula molecular:  $C_{24}H_{30}FN_5O_3$   
 Peso molecular: 455,5  
 EM (m/e): 455,9 (M + H<sup>+</sup>)  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,86 (m, 6H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,05 (t, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,27 (m, 3H), 0,83 (m, 1H), 0,20 (m, 1H),

15 Ejemplo 49 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 49)

15

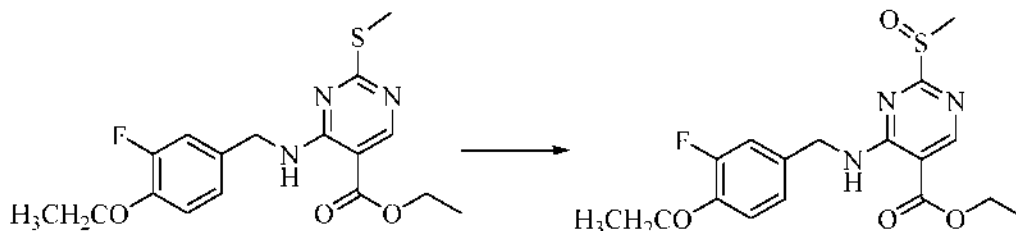


(1) Preparación: 4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



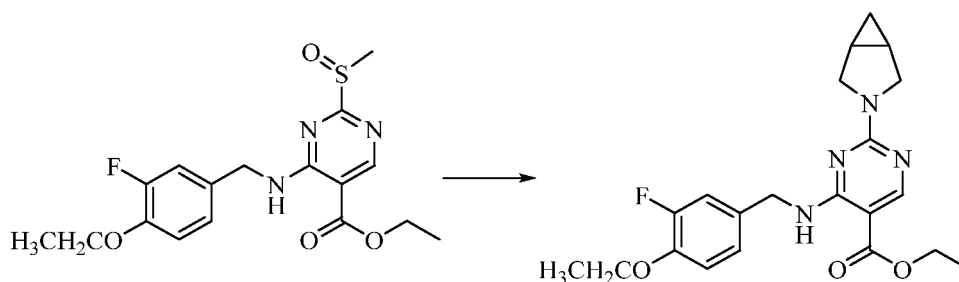
20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (1). Se usó la 3-fluoro-4-etoxibencilamina en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina. Rendimiento: 100 %.

25 (2) Preparación: 4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino)-2-(metilsulfenil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



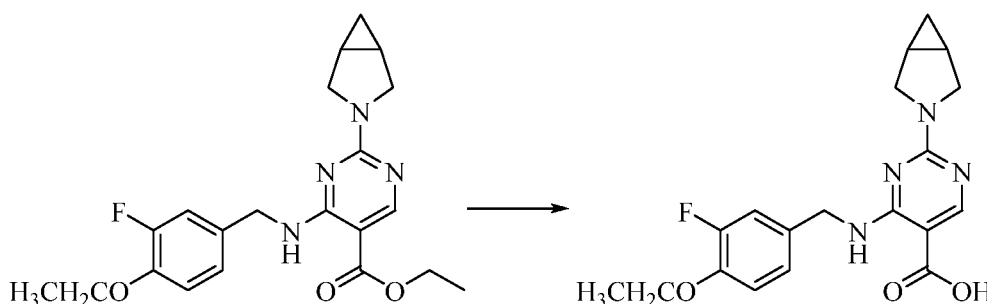
30 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



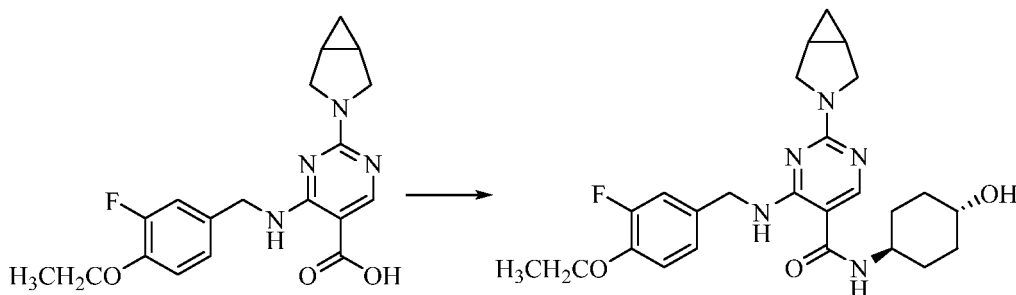
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). Rendimiento: 48 %.

5 (4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 48 %.

10 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-fluoro-4-etoxibencil)amino)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil) pirimidin-5-formamida



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (5). Rendimiento: 61 %.

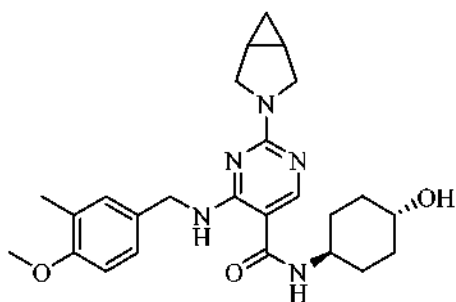
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{32}FN_5O_3$

Peso molecular: 469,6

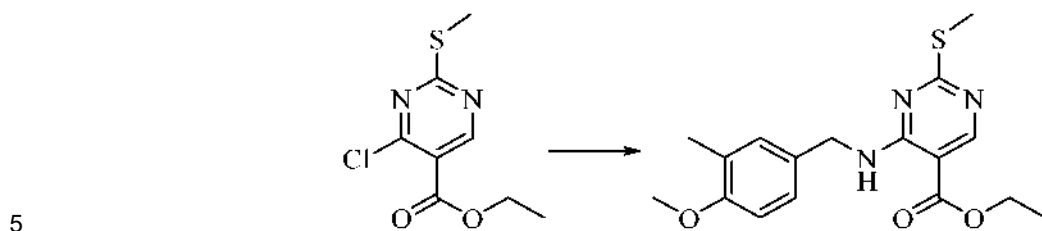
20 EM (m/e): 469,9 ( $M + H^+$ )

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,90 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 1,99 - 2,07 (t, 4H), 1,39 - 1,59 (m, 5H), 1,22 - 1,38 (m, 5H), 0,78 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).

25 Ejemplo 50 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 50)

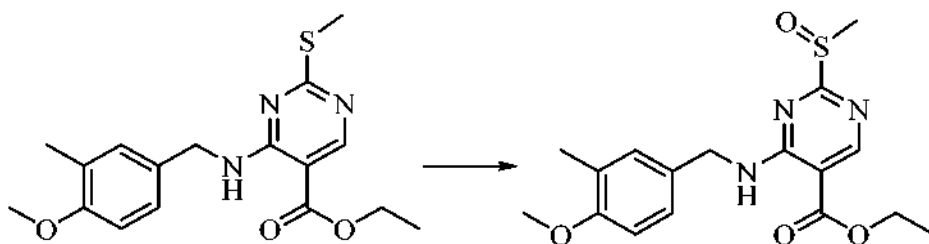


(1) Preparación: 4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



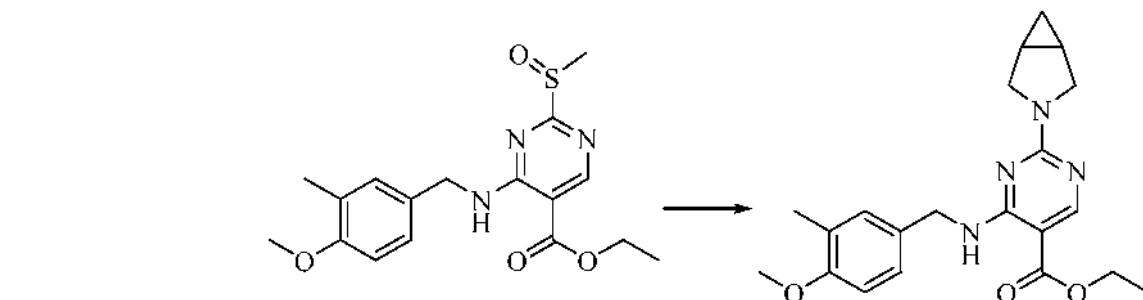
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (1). Se usó la 3-metil-4-metoxibencilamina (0,72 g, 4,7 mmol) en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina. Rendimiento: 92 %.

10 (2) Preparación: 4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



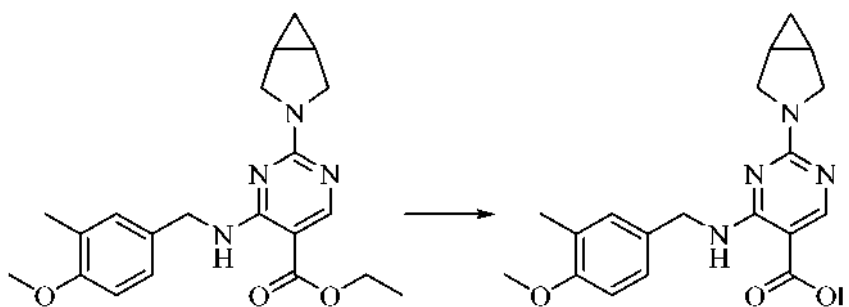
15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



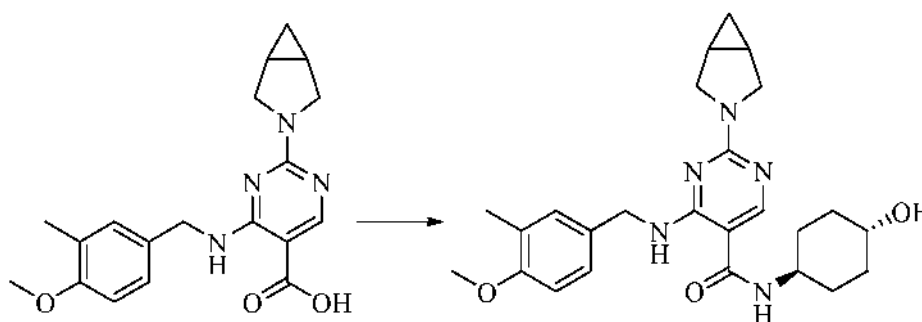
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). Rendimiento: 92 %.

(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 86 %.

- 5 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-metoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-formamida



10 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (5). Rendimiento: 52 %.

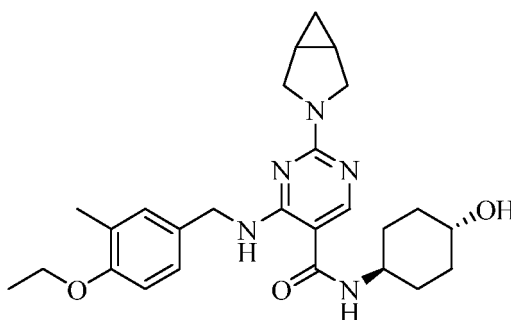
Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 451,6

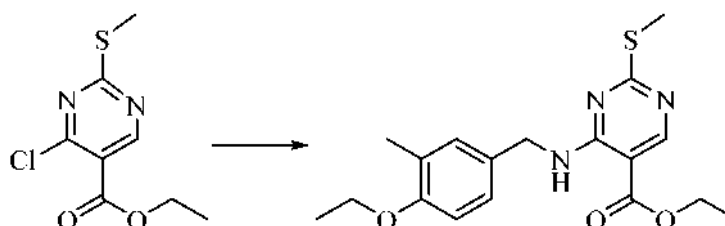
EM (m/e): 451,9 (M + H<sup>+</sup>)

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 3,77 - 3,92 (m, 6H), 3,60 - 3,67 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,37 - 1,46 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,22 (m, 1H),

20 Ejemplo 51 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 51)



(1) Preparación: 4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo

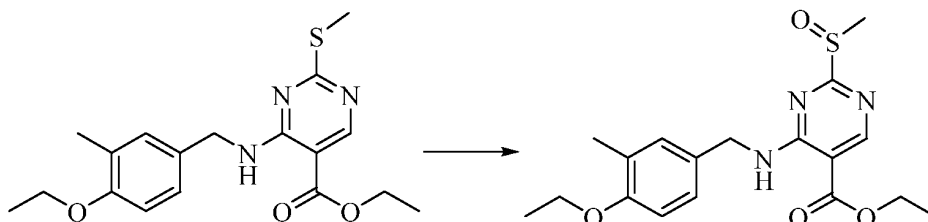


25

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (1). Se usó la 3-metil-4-etoxibencilamina en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina. Rendimiento: 99 %.

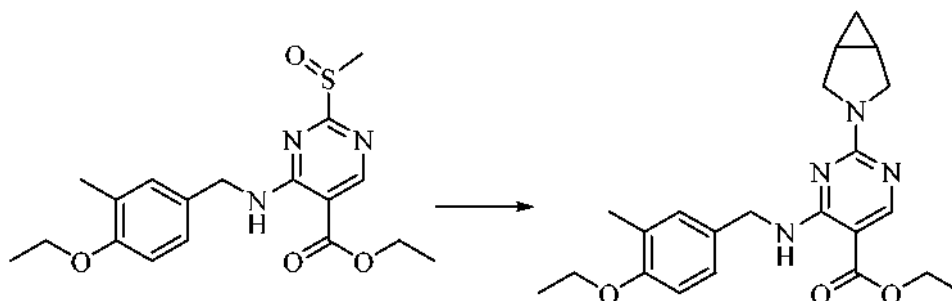
5

(2) Preparación: 4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

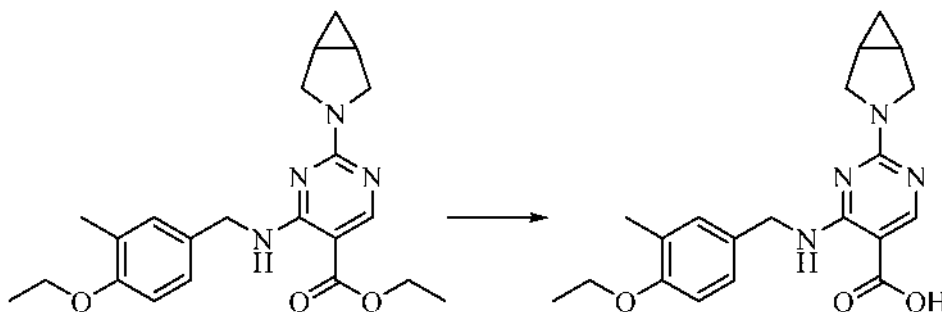
10 (3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). Rendimiento: 71 %.

15

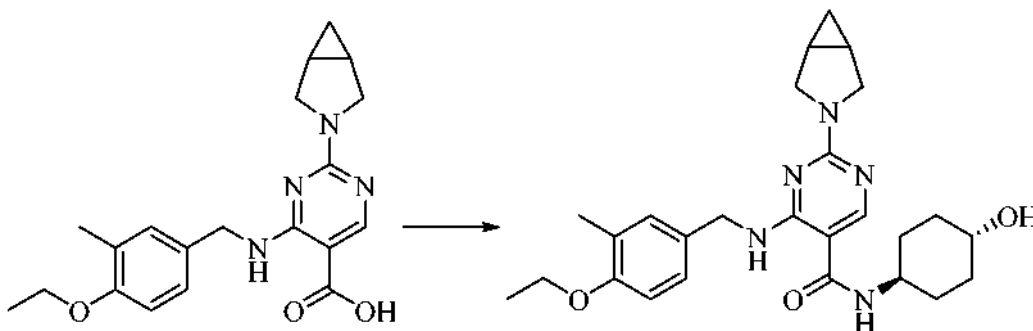
(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 100 %.

(5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-formamida

25





Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48(5). Rendimiento: 65 %.

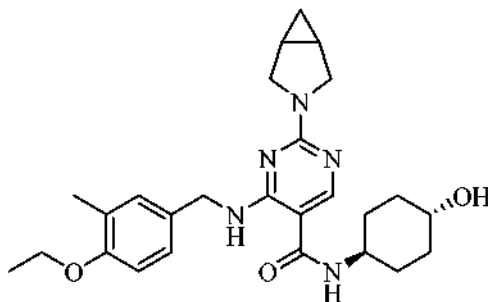
Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 465,6

EM (m/e): 465,8 (M + H<sup>+</sup>)

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,97 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (t, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 5H), 1,30 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,20 (m, 1H),

10 Ejemplo 51-1 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(trans-4-hidroxiclohexil)-4-((4-etoxi-3-metilbencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 51)



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 51 (1) hasta (5).

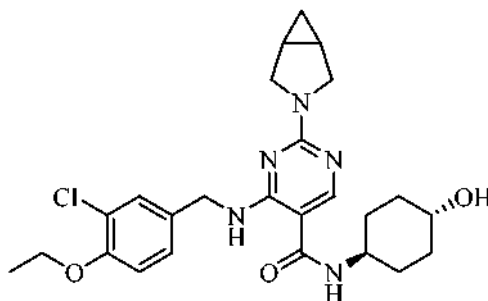
15 Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 465,6

EM (m/e): 465,8 (M + H<sup>+</sup>)

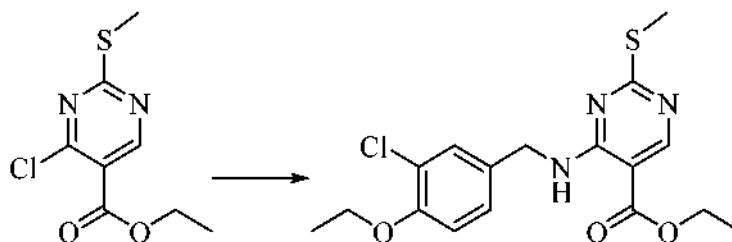
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,81 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (t, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,26 (m, 5H), 0,74 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

Ejemplo 52 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino)-N-((trans)-4-hidroxiclohexil) pirimidin-5-formamida (Compuesto 52)



25

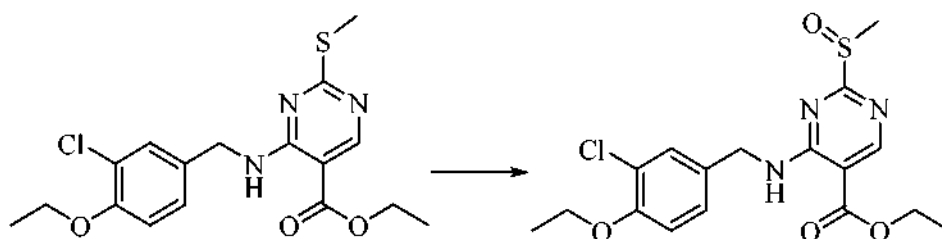
(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



30

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48(1). Se usó la 3-cloro-4-etoxibencilamina en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina.

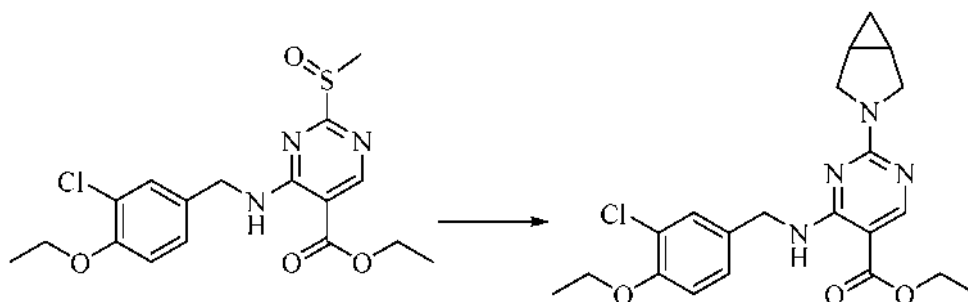
35 (2) Preparación: 4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

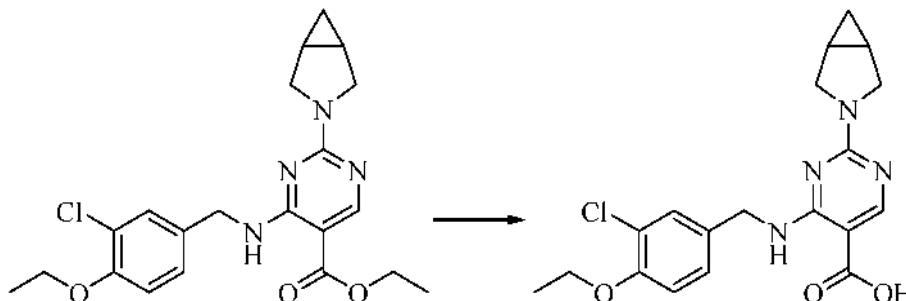
5

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



10 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

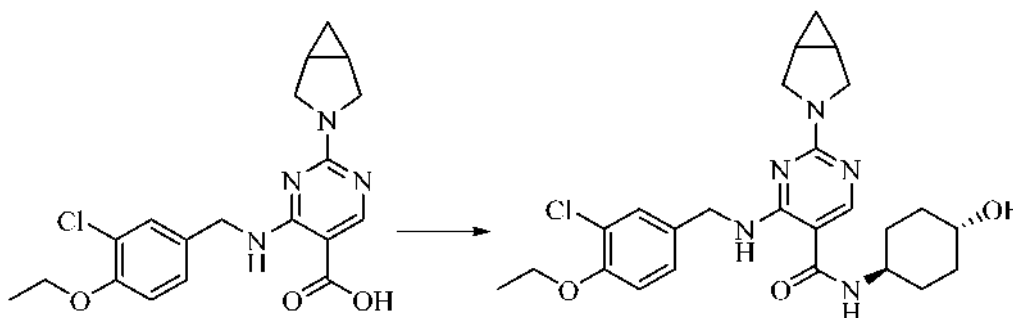
(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



15

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 96 %.

20 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((3-cloro-4-etoxibencil)amino)-N-((trans)-4-hidroxiclohexil) pirimidin-5-formamida



25

Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (5). Rendimiento: 10 %.

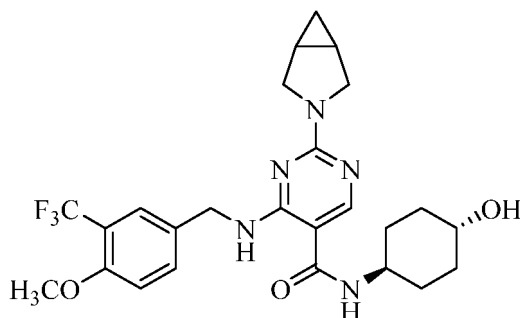
Fórmula molecular:  $C_{25}H_{32}ClN_5O_3$

Peso molecular: 486,0

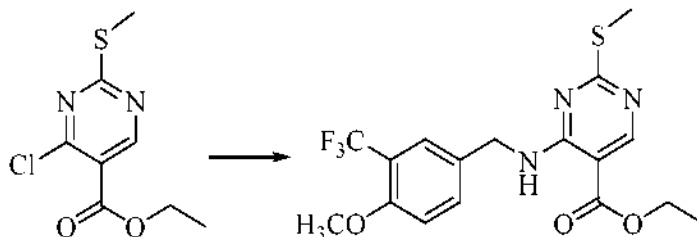
EM (m/e): 485,9 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,90 (t, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,81 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,50 (m, 8H), 1,25 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 0,20 (m, 1H),

5 Ejemplo 53 Preparación 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((trans)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)encil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 53)

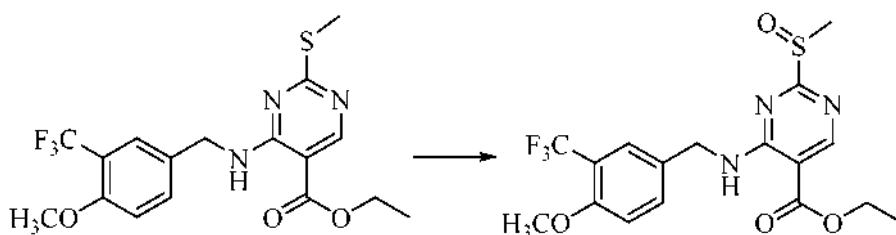


10 (1) Preparación: 4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)encil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (1). Se usó la 4-metoxi-3-(trifluorometil)encilamina en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina. Rendimiento: 41 %.

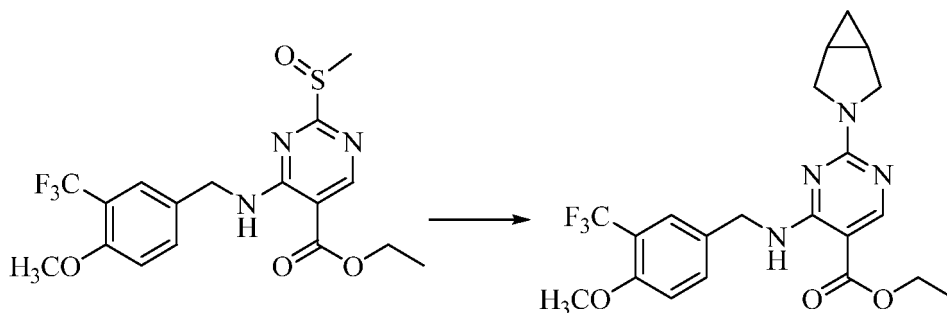
(2) Preparación: 4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)encil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). Rendimiento: 99 %.

(3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)encil)amino) pirimidin-5- carboxilato de etilo

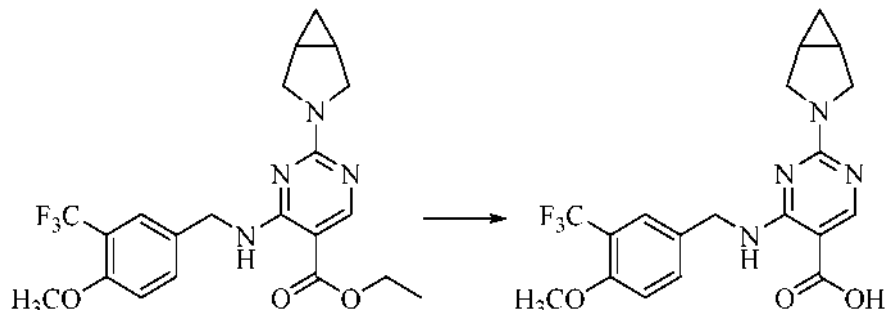
25



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). Rendimiento: 89 %.

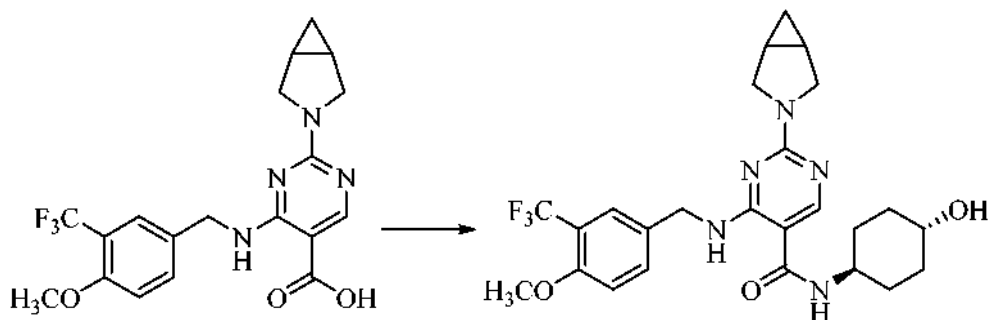
(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-carboxílico

5



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 43 %.

10 (5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-formamida



15 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (5). Rendimiento: 56 %.

Fórmula molecular: C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

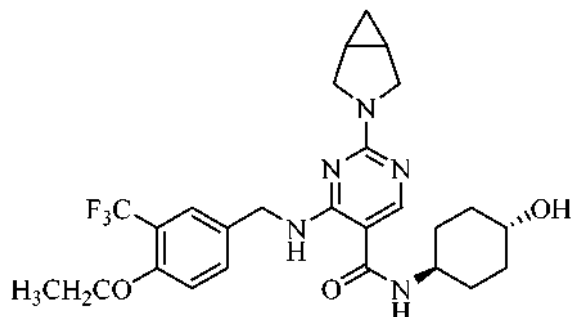
Peso molecular: 505,5

EM (m/e): 505,8 (M + H<sup>+</sup>)

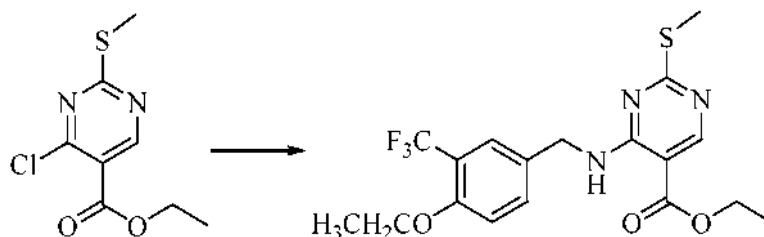
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,96 (t, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 6H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 1,58 - 1,64 (m, 5H), 1,45 (c, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).

Ejemplo 54 Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-formamida (Compuesto 54)

25

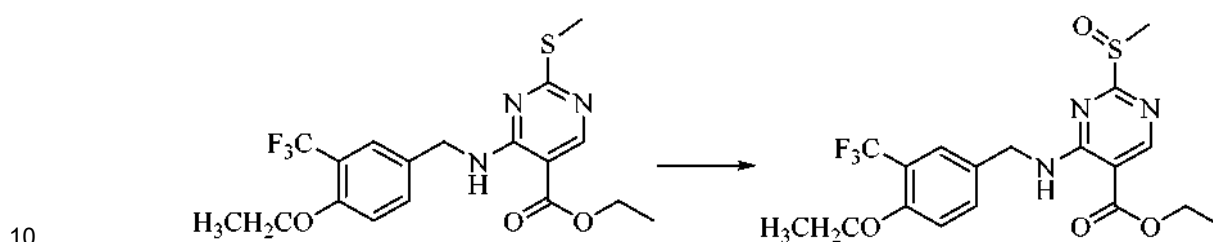


(1) Preparación: 4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino)-2-(metiltio) pirimidin-5-carboxilato de etilo



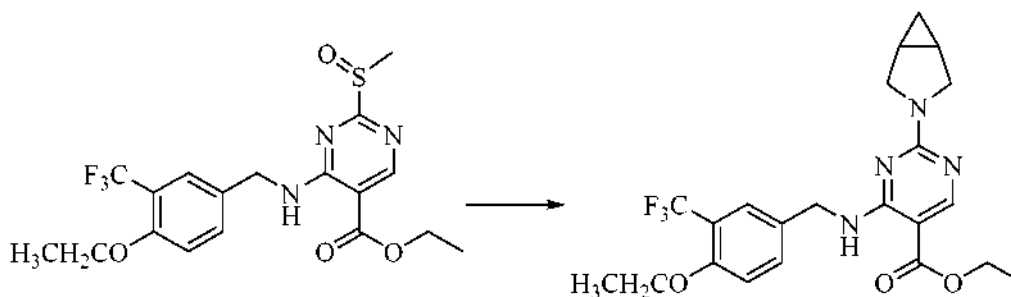
5 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (1). Se usó la 4-etoxi-3-(trifluorometil) bencilamina en la etapa 1 en lugar de la 3-fluoro-4-metoxibencilamina. Rendimiento: 45,5 %.

(2) Preparación: 4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino)-2-(metilsulfinil) pirimidin-5-carboxilato de etilo



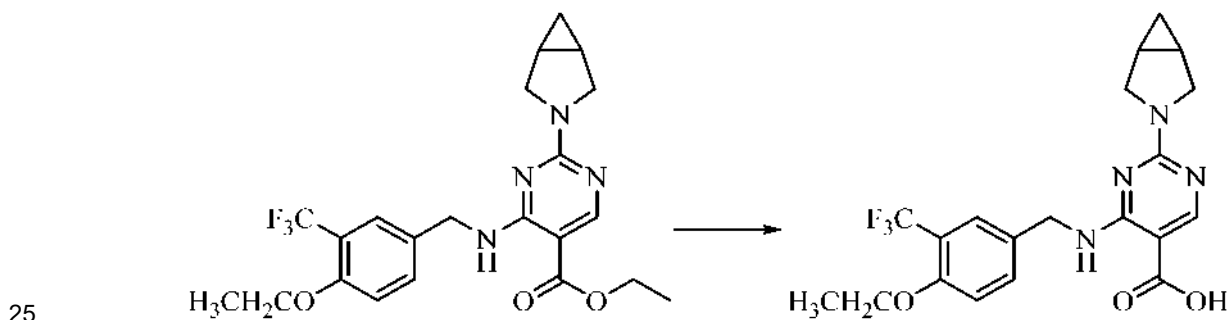
Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (2). El producto se usó en el procedimiento posterior sin ninguna purificación adicional.

15 (3) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-carboxilato de etilo



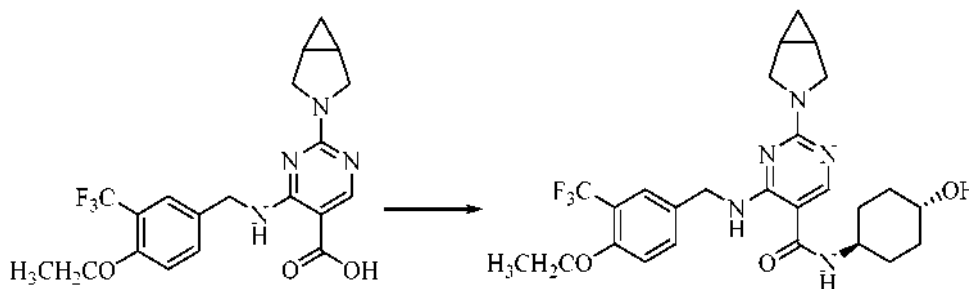
20 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (3). Rendimiento: 90 %.

(4) Preparación: ácido 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-carboxílico



Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (4). Rendimiento: 77,7 %.

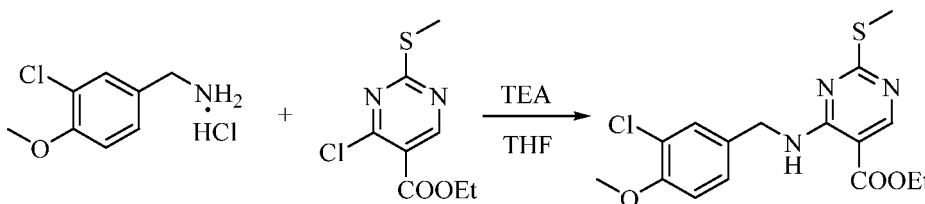
(5) Preparación: 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)-4-((4-etoxi-3-(trifluorometil)bencil)amino) pirimidin-5-formamida



5 Los procedimientos eran análogos a los del Ejemplo 48 (5). Rendimiento: 28 %.  
 Fórmula molecular:  $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$   
 Peso molecular: 519,6  
 EM (m/e): 519,8 (M + 1)  
 10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,97 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 4,58 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,86 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,05 (t, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 5H), 1,30 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).

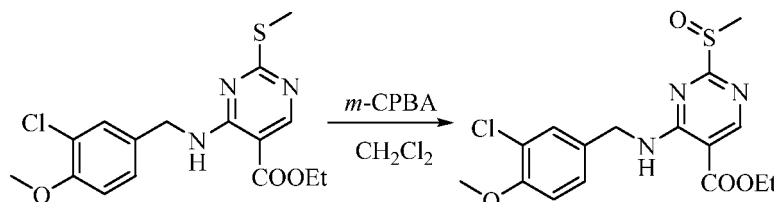
15 Ejemplo 55 Preparación: *N*-((*trans*)-4-hidroxiciclohexan-1-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-((*s*)-2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin formamida (Compuesto WO-88)

(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-tiometil-5-pirimidin carboxilato de etilo



20 En THF (150 ml) se suspendió la sal de clorhidrato de la 3-cloro-4-metoxibencilamina (16,0 g, 76,9 mmol). La suspensión se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (19,4 g, 192,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió 4-cloro-2-tiometil-5-pirimidin carboxilato de etilo (14,9 g, 64,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una  
 25 noche. Se usó una TLC para monitorizar la reacción. Después de completarse la reacción, el disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria. Se añadieron éter acético (500 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con ácido clorhídrico (1 N), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El disolvente se eliminó mediante una evaporación rotatoria para dar un aceite. Se añadió metanol (100 ml) para precipitar una gran cantidad de un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y el sólido se secó a vacío para dar el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-tiometil-5-pirimidin carboxilato de etilo (21 g, 74,2 % de rendimiento).

(2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metansulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo

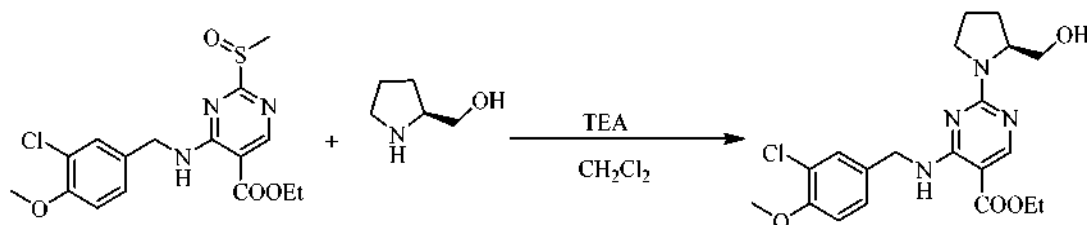


35 En DCM (80 ml) se disolvió 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-tiometil-5-pirimidin carboxilato de etilo (8,0 g, 21,75 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (4,88 g, 28,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se controló mediante una TLC.

40 Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (800 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EA dos veces. La fase

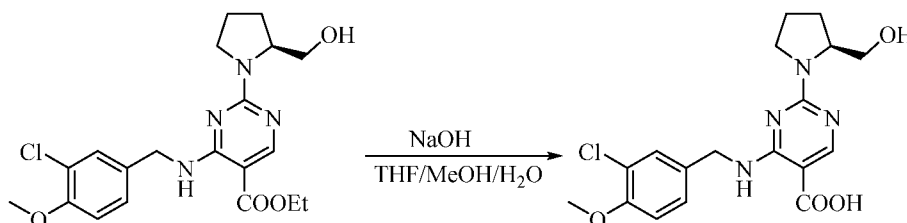
orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio tres veces, y se secó. La solución obtenida de 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metansulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo en DCM se usó en la reacción posterior.

- 5 (3) Preparación: (s)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin carboxilato de etilo



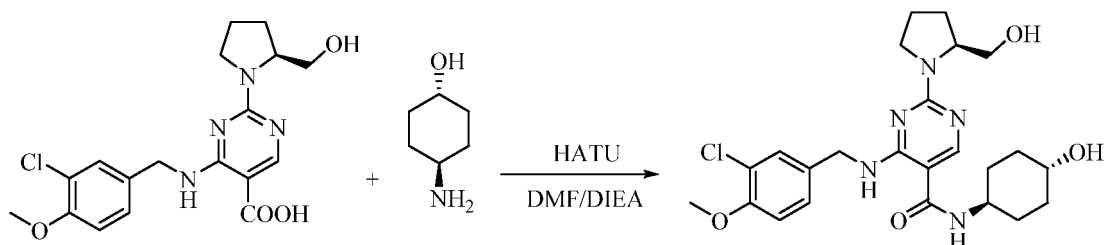
- 10 A una solución del 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metansulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo en DCM se añadió trietilamina (4,24 g, 42 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo, después se añadió L-prolinol (2,2 g, 19,8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se controló mediante una CL-EM. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con agua, ácido clorhídrico diluido, una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, uno cada vez. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta que se eliminó el disolvente. El producto se usó en los procedimientos
- 15 posteriores sin ninguna purificación adicional.

- 20 (4) Preparación: ácido (s)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin carboxílico



- 25 Se añadió metanol (50 ml) al (s)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin carboxilato de etilo (8,75 g, 20,8 mmol). Se disolvió hidrato de sodio (1,66 g, 41,6 mmol) en agua (20 ml), después la solución acuosa se añadió a la solución de reacción. La reacción se llevó a cabo en un baño de aceite a entre 50 y 60 °C durante una noche. La reacción se controló mediante una CL-EM. El disolvente orgánico se eliminó mediante una evaporación rotatoria. La fase acuosa residual se ajustó a un pH de entre 3 y 4. Entonces precipitó un sólido. La precipitación se filtró y se secó para dar un sólido (3,9 g, 48,1 % de rendimiento).

- 30 (5) Preparación: *N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexan-1-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-((s)-2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin formamida



- 35 En DMF (20 ml) se disolvió el ácido (s)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(2-(hidroximetil)tetrahidropirrol-1-il)-5-pirimidin carboxílico (3,9 g, 10 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron HATU (5,67 g, 15 mmol) y DIPEA (1,93 g, 15 mmol). Después de 20 min, se añadió *trans*-4-aminociclohexanol (1,39 g, 12 mmol) por lotes. La reacción se llevó a cabo durante una noche. Se usó una CL-EM para monitorizar la reacción. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa separada se lavó con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se combinó, se secó, se concentró y se purificó mediante una cromatografía en columna en gel de sílice ( $V_{DCM}:V_{MeOH} = 15:1$ ) para dar el producto (1,5 g, 31 % de rendimiento).
- 40

Fórmula molecular: C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

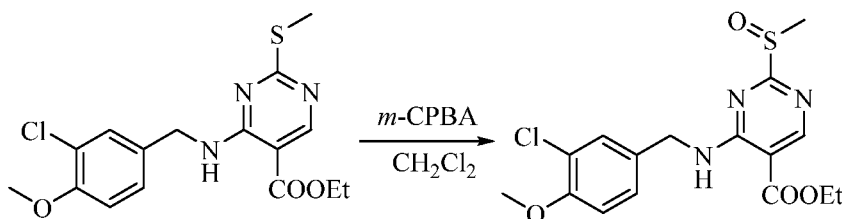
Peso molecular: 489,21

CL - EM (M/e): 490,11 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,63 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,19 (1H, d), 7,1 (1H, d), 6,26 (1H, s), 4,58 (2H, d), 4,05 - 4,13 (1H, m), 3,79 - 3,90 (6H, m), 3,56 - 3,69 (3H, m), 2,22 - 2,27 (2 H, m), 1,72 - 2,17 (8H, m), 1,26 - 1,45 (4H, m).

Ejemplo 56 Preparación: N-(trans-4-hidroxiciclohexan-1-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin formamida (Compuesto WO-93)

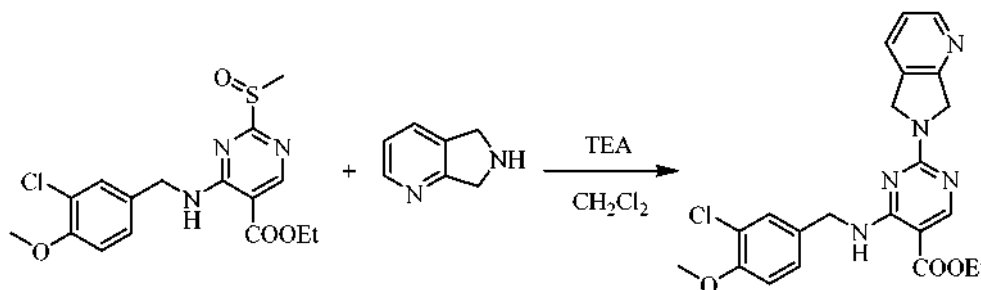
(1) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metansulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo



En DCM (40 ml) se disolvió el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-tiometil-5-pirimidin carboxilato de etilo (4,0 g, 10,87 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,44 g, 14,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Se usó una TLC para monitorizar la reacción.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (800 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio tres veces y se secó. La solución obtenida de 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metanosulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo en DCM se usó en el procedimiento posterior.

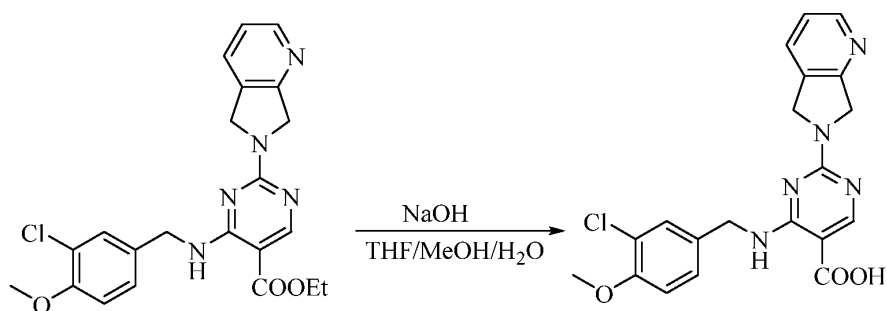
(2) Preparación: 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin carboxilato de etilo



Se añadió la sal de clorhidrato de la 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-6]piridina (1,86 g, 12 mmol) a una solución del 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-metansulfinil-5-pirimidin carboxilato de etilo en DCM. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota trietilamina (2,5 ml, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se usó una CL-EM para monitorizar la reacción. Después de completarse la reacción, se añadió agua (30 ml) para la precipitación. El sólido se filtró y se secó para dar el 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin carboxilato de etilo (3,0 g, 65,6 % de rendimiento).

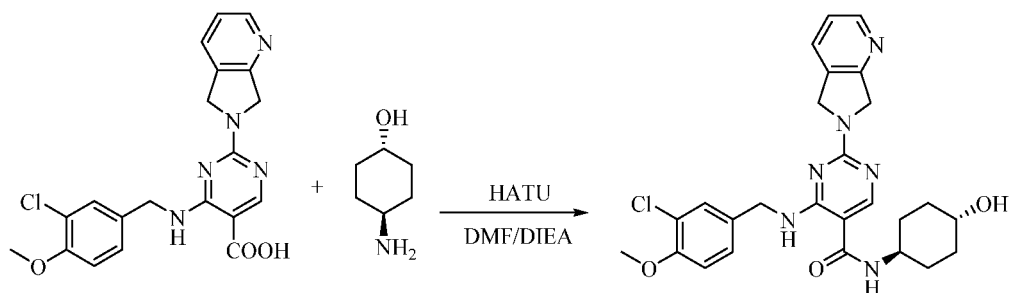
(3) Preparación: ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin carboxílico





5 Se añadió metanol (30 ml) al 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin carboxilato de etilo (3,0 g, 6,82 mmol). Se disolvió hidrato de sodio (0,55 g, 13,6 mmol) en agua (10 ml) y se añadió a la solución. La reacción se llevó a cabo en un baño de aceite a entre 50 y 60 °C durante una noche. Se usó una CL-EM para monitorizar la reacción. El disolvente orgánico se eliminó mediante una evaporación rotatoria. La fase acuosa residual se ajustó a un pH de entre 3 y 4. Precipitó un sólido, se filtró y se secó (1,0 g, 36,0 % de rendimiento).

10 (4) Preparación: *N*-(*trans*-4-hidroxiciclohexan-1-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin formamida



15 En DMF (10 ml) se disolvió el ácido 4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin fórmico (0,8 g, 1,94 mmol). La solución se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron HATU (1,11 g, 2,91 mmol) y DIPEA (0,37 g, 2,87 mmol). Después de 20 min se añadió por lotes *trans*-4-aminociclohexanol\* (0,27 g, 2,3 mmol).

20 La reacción se llevó a cabo durante una noche. Se usó una CL-EM para monitorizar la reacción. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se filtró. El sólido se recrystalizó en acetona (20 ml) para dar la *N*-((*trans*)-4-hidroxiciclohexan-1-il)-4-((3-cloro-4-metoxibencil)amino)-2-(5H-pirrolo[3,4-6]piridin-6(7H)il)-5-pirimidin formamida (300 mg, 30,3 % de rendimiento).

25 Fórmula molecular: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

Peso molecular: 508,20

CL-EM (M/e): 509,20 (M + H<sup>+</sup>)

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,24 (1H, s), 8,47 (2H, s), 7,90 (1H, d), 7,82 (1H, t), 7,46 (1H, s), 7,30 - 7,35 (2H, m), 7,10 (1H, d), 4,83 (2H, s), 4,76 (2H, s), 4,52 - 4,57 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,62 - 3,65 (1H, m), 1,76 - 1,84 (4H, m), 1,18 - 1,35 (6H, m).

30

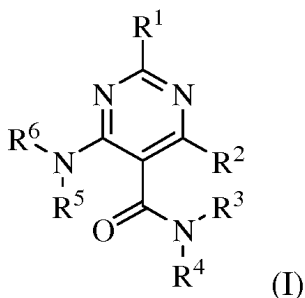
Los siguientes compuestos pueden ser preparados siguiendo los anteriores métodos sintéticos.

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
56		57	
58		59	
60		61	

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
62		63	
64		65	
66		67	

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en el que

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  y alcoxilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;

$R^3$  es  $-M-R^7$ ,

M se selecciona entre un enlace sencillo y alquileo  $C_{1-6}$ ,

$R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxo-azacicloheptanilo, 2-oxo-piperazinilo, furanilo, dihidrotienilo, dihidropirrolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazolilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridilo, pirazinilo, oxazolilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, naftilo, indolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, quinolinilo, benzo[d][1,3]-*meta*-dioxo-ciclopentenilo, espirociclilo de 7 a 10 miembros, ciclilo de 7 a 10 miembros con un puente, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros y heterociclilo de 7 a 10 miembros con un puente; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_2$ ,

dichos sustituyentes  $L_2$  se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , di(alquilo  $C_{1-6}$ )amino, oxo, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  1 y alcoxilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;

$R^5$  es  $-Q-R^8$ ,

Q se selecciona entre metileno y etileno,

$R^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, ciclilo condensado de 8 a 9 miembros y heterociclilo condensado de 8 a 9; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_5$ ,

dicho sustituyente  $L_5$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometoxilo, dimetilamino y carboxilmetilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4;

$R^2$  es hidrógeno;  $R^4$  es hidrógeno;  $R^6$  es hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

$R^3$  es  $-M-R^7$ ,

M se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

$R^7$  se selecciona entre el grupo que consiste en ciclohexilo y cicloheptilo; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_2$ ,

dicho sustituyente  $L_2$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

$R^5$  es  $-Q-R^8$ ,

Q se selecciona entre metileno y etileno,

$R^8$  es fenilo opcionalmente sustituido con el sustituyente  $L_5$ ,

dicho sustituyente  $L_5$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N y espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  e hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

R<sup>3</sup> es -M-R<sup>7</sup>,

M se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 2-oxo-azacicloheptanilo, 2-oxopiperazinilo, furanilo y espirocicilo de 7 a 10 miembros; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>2</sub>,

dichos sustituyentes L<sub>23</sub> se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, oxo, trifluorometilo, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

R<sup>5</sup> es -Q-R<sup>8</sup>,

Q se selecciona entre metileno y etileno,

R<sup>8</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>5</sub>,

dicho sustituyente L<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en heterociclilo condensado saturado de 6 a 7 miembros que contiene N, espiroheterociclilo de 7 a 10 miembros que contiene N y heterociclilo de 7 a 8 miembros que contiene N con un puente; cada uno unido a un pirimidilo a través de un nitrógeno y opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en flúor, cloro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> e hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

R<sup>3</sup> es -M-R<sup>7</sup>,

M se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace sencillo, metileno y etileno,

R<sup>7</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirimidilo, piridilo, pirazinilo, oxazolilo, naftilo, indolilo, quinolinilo y ciclilo de 7 a 10 miembros con un puente; cada uno opcionalmente sustituido con el sustituyente L<sub>2</sub>,

dichos sustituyentes L<sub>2</sub> se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, oxo, trifluorometilo, metilo, etilo y metoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 2;

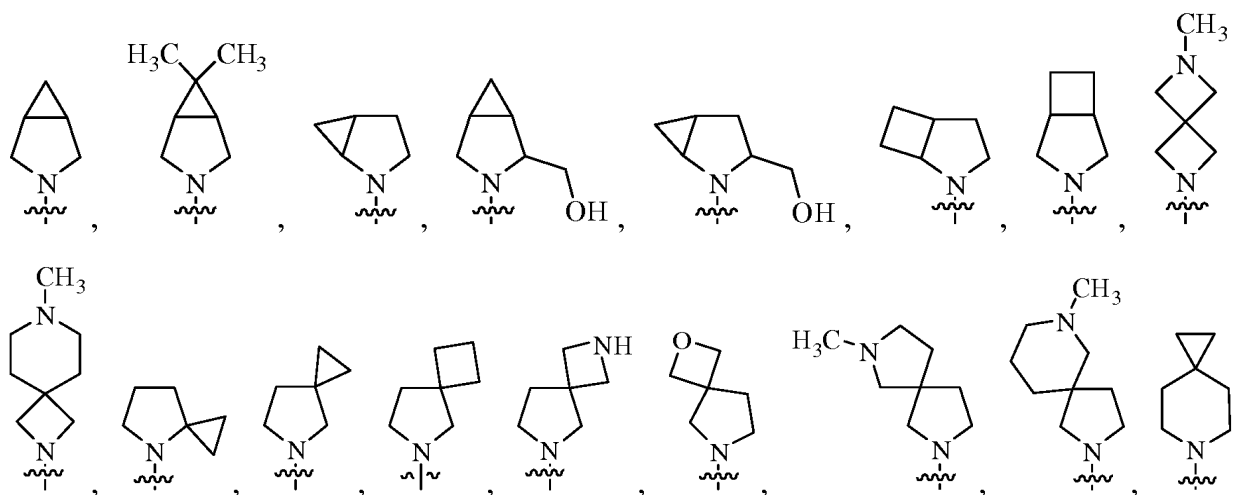
R<sup>5</sup> es -Q-R<sup>8</sup>,

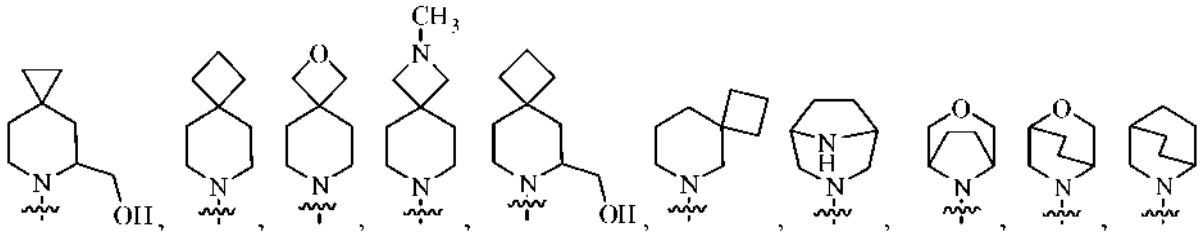
Q se selecciona entre metileno y etileno,

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y ciclilo condensado de 8 a 9 miembros; cada uno opcionalmente sustituido con L<sub>5</sub>,

dicho sustituyente L<sub>5</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo y trifluorometoxilo, en los que el número del sustituyente es entre 1 y 4.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



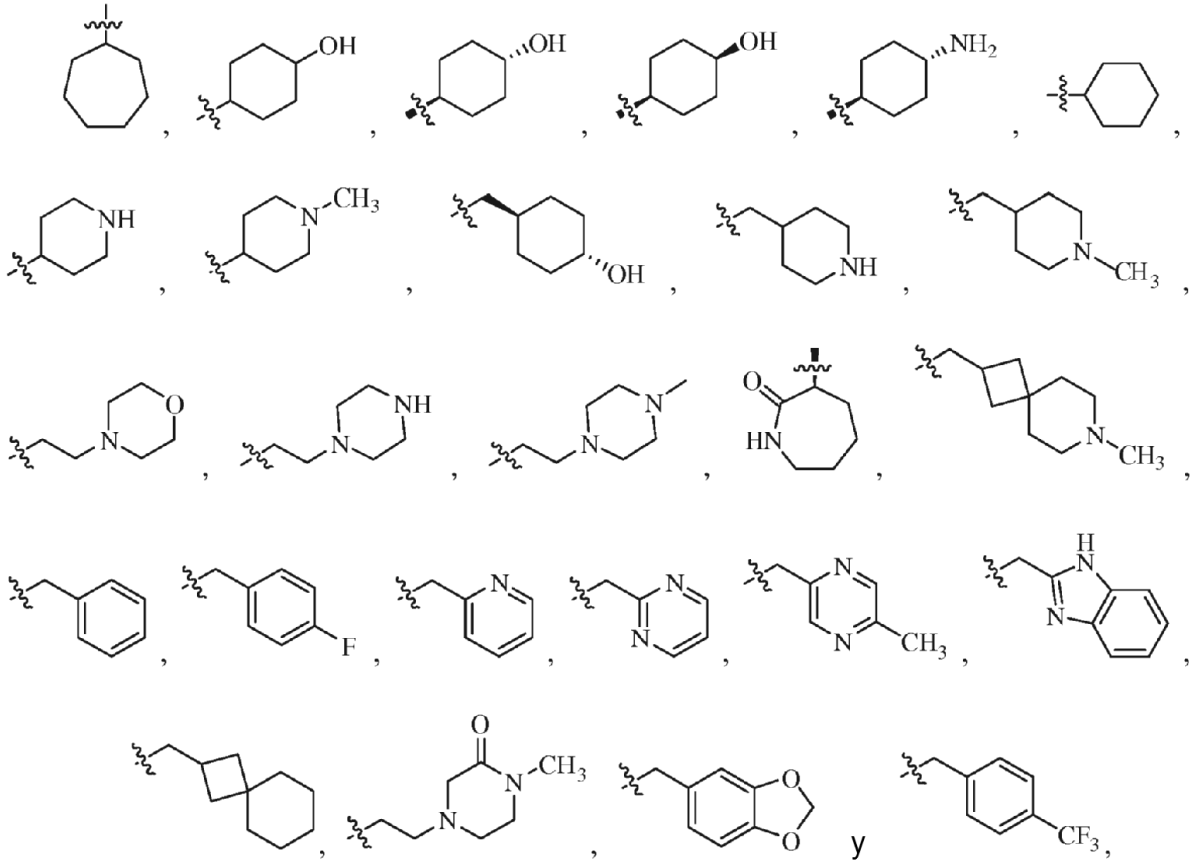


y

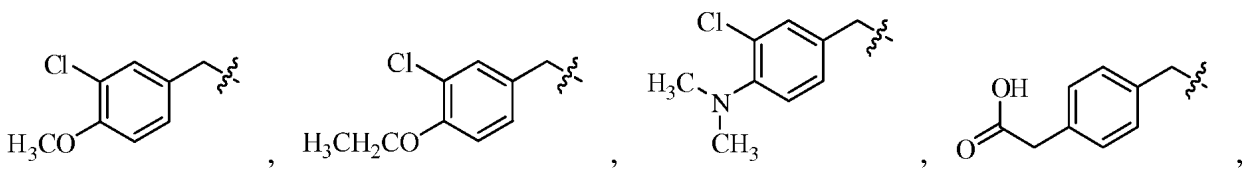


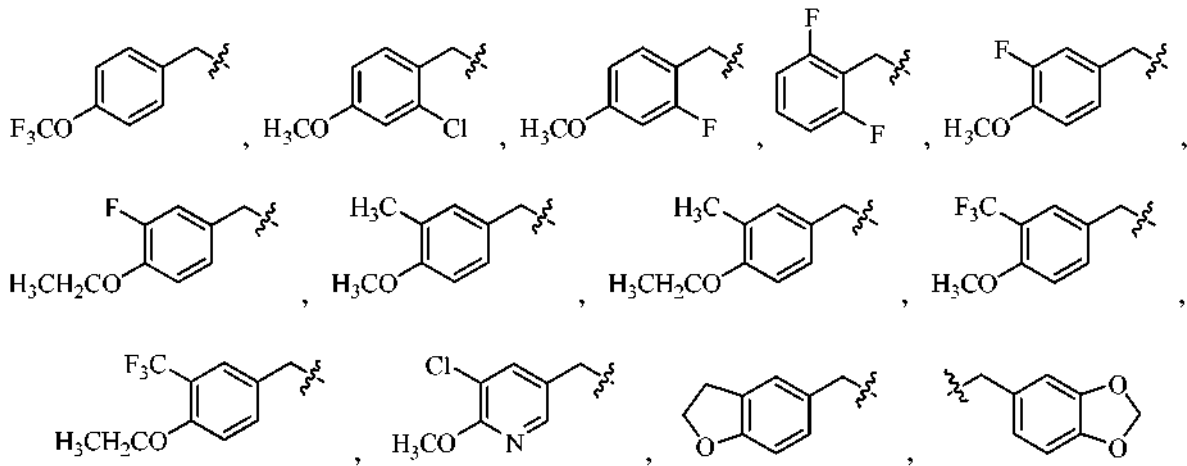
5

R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



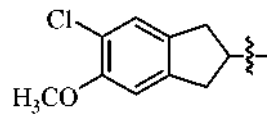
10 R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



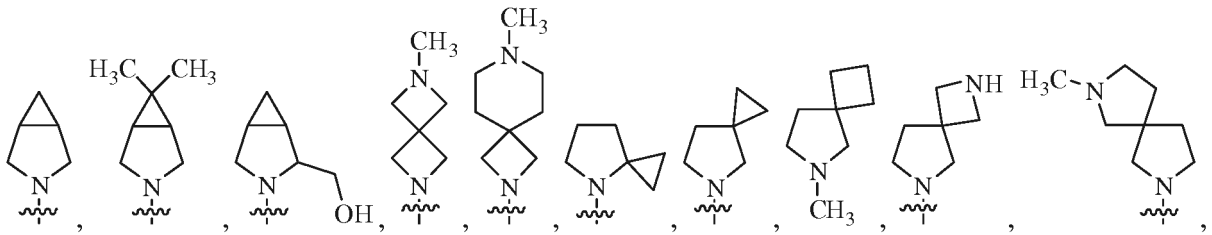


y

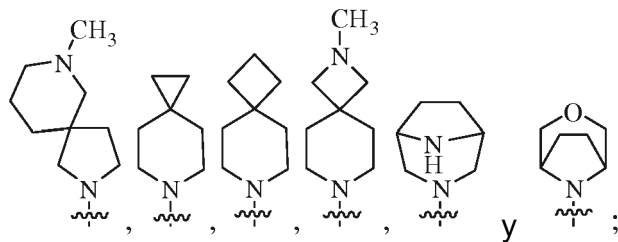
5



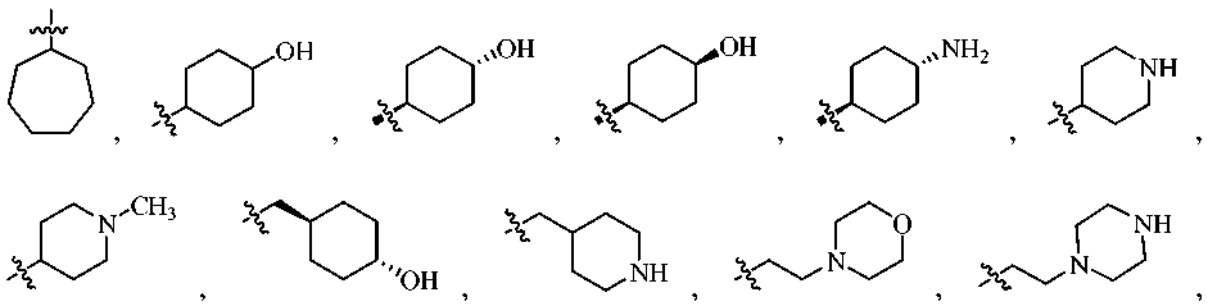
6. El compuesto de la reivindicación 5 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



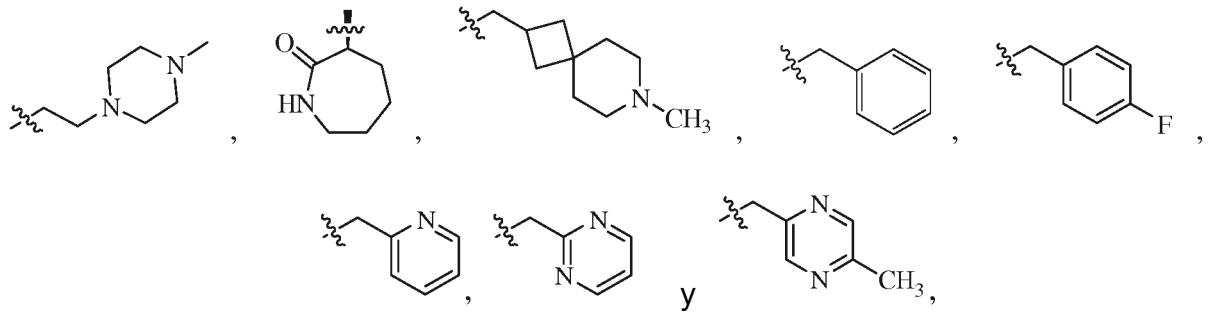
10



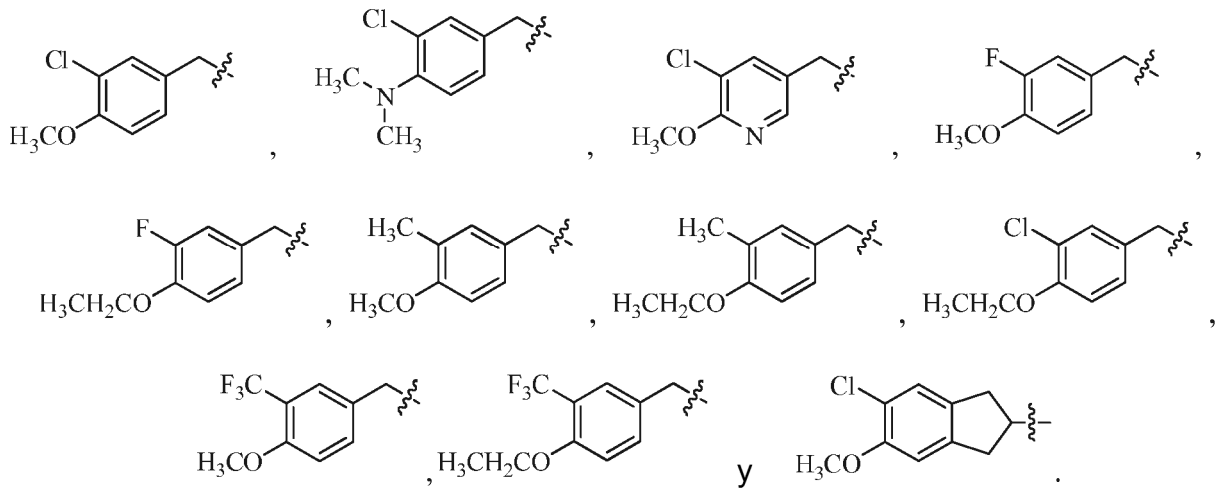
R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



15

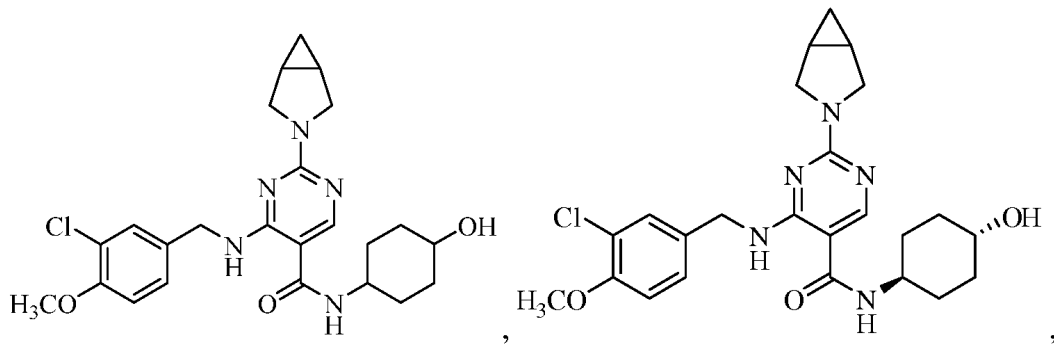


R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en



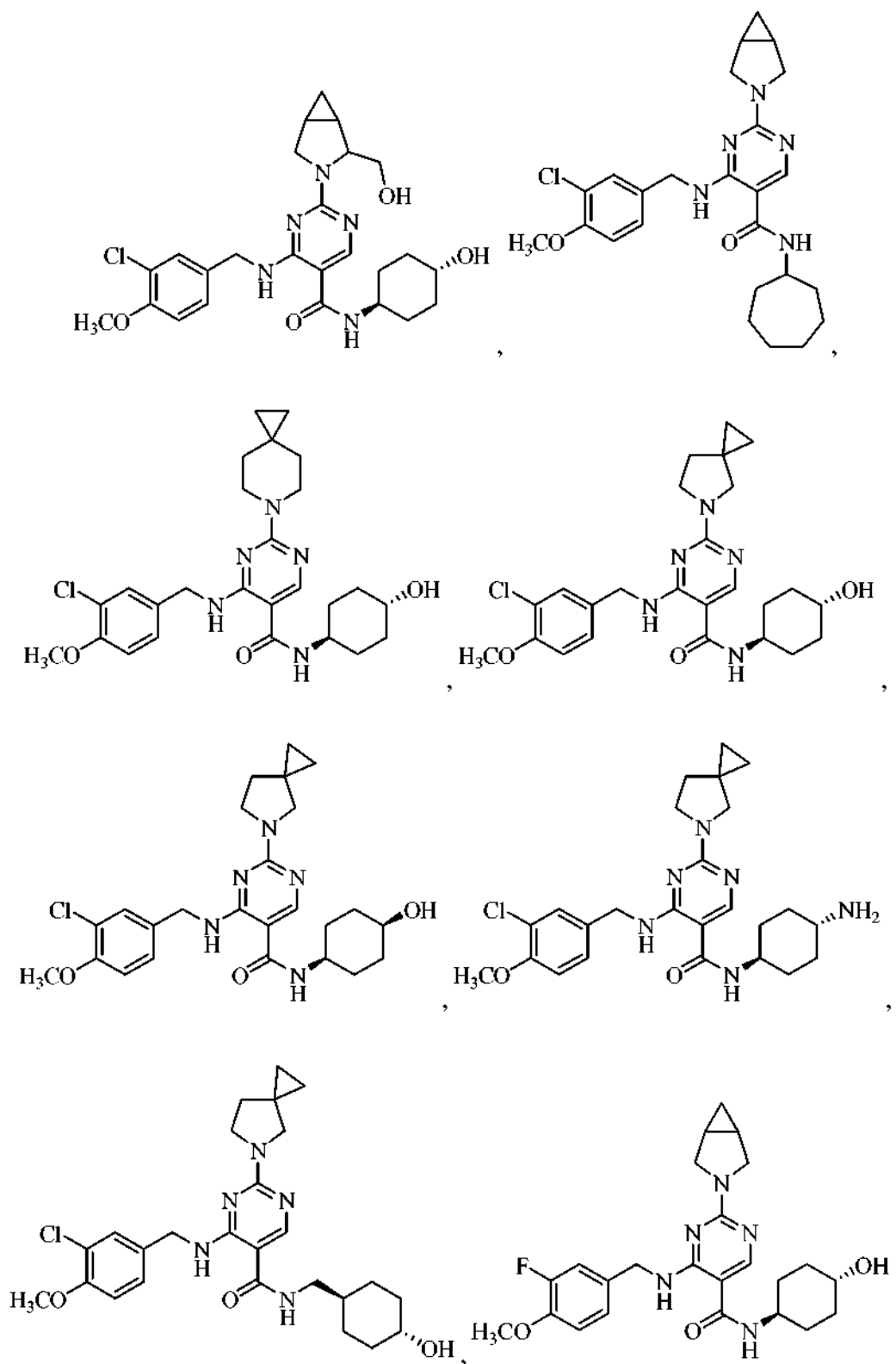
5

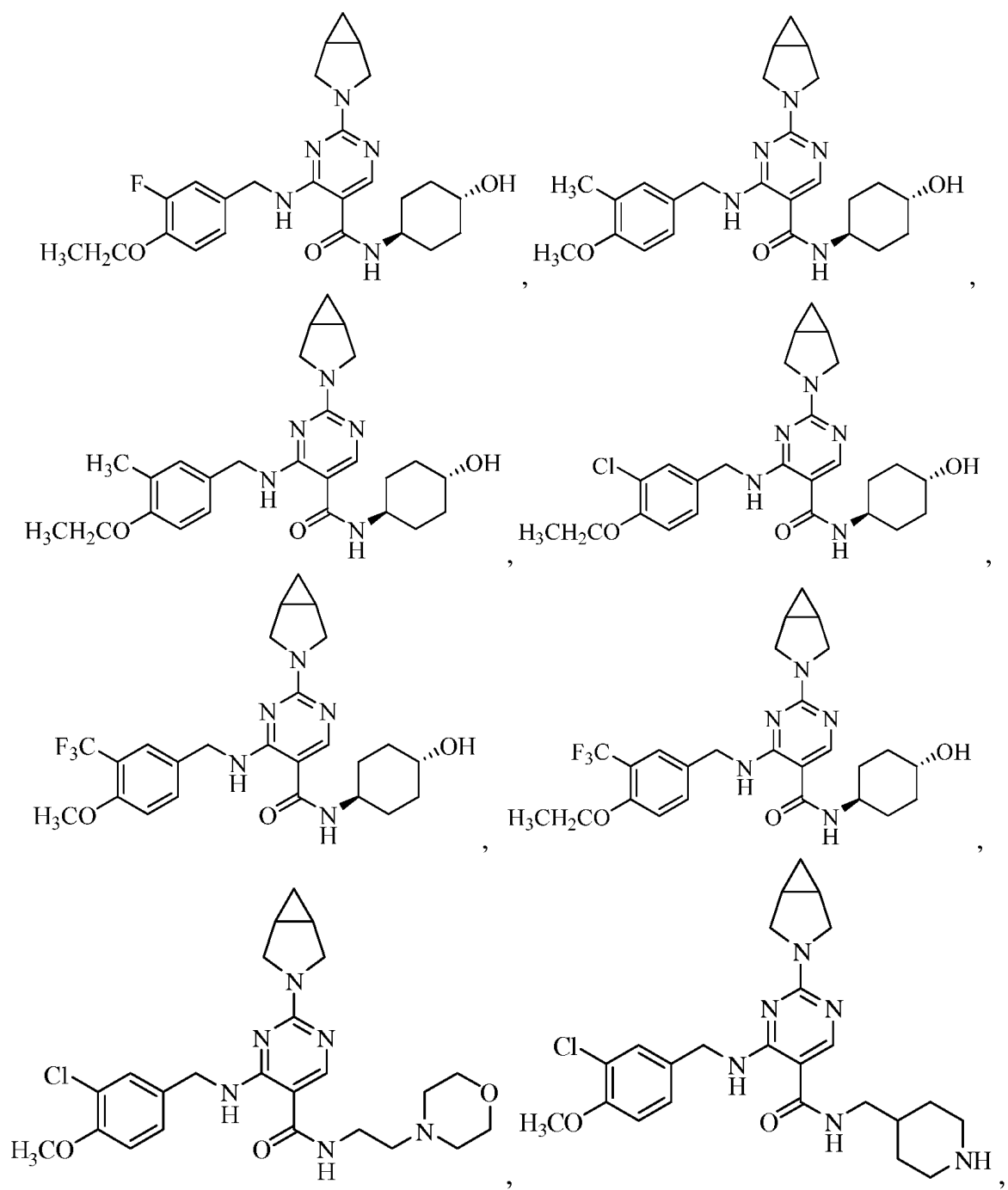
7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto se selecciona entre

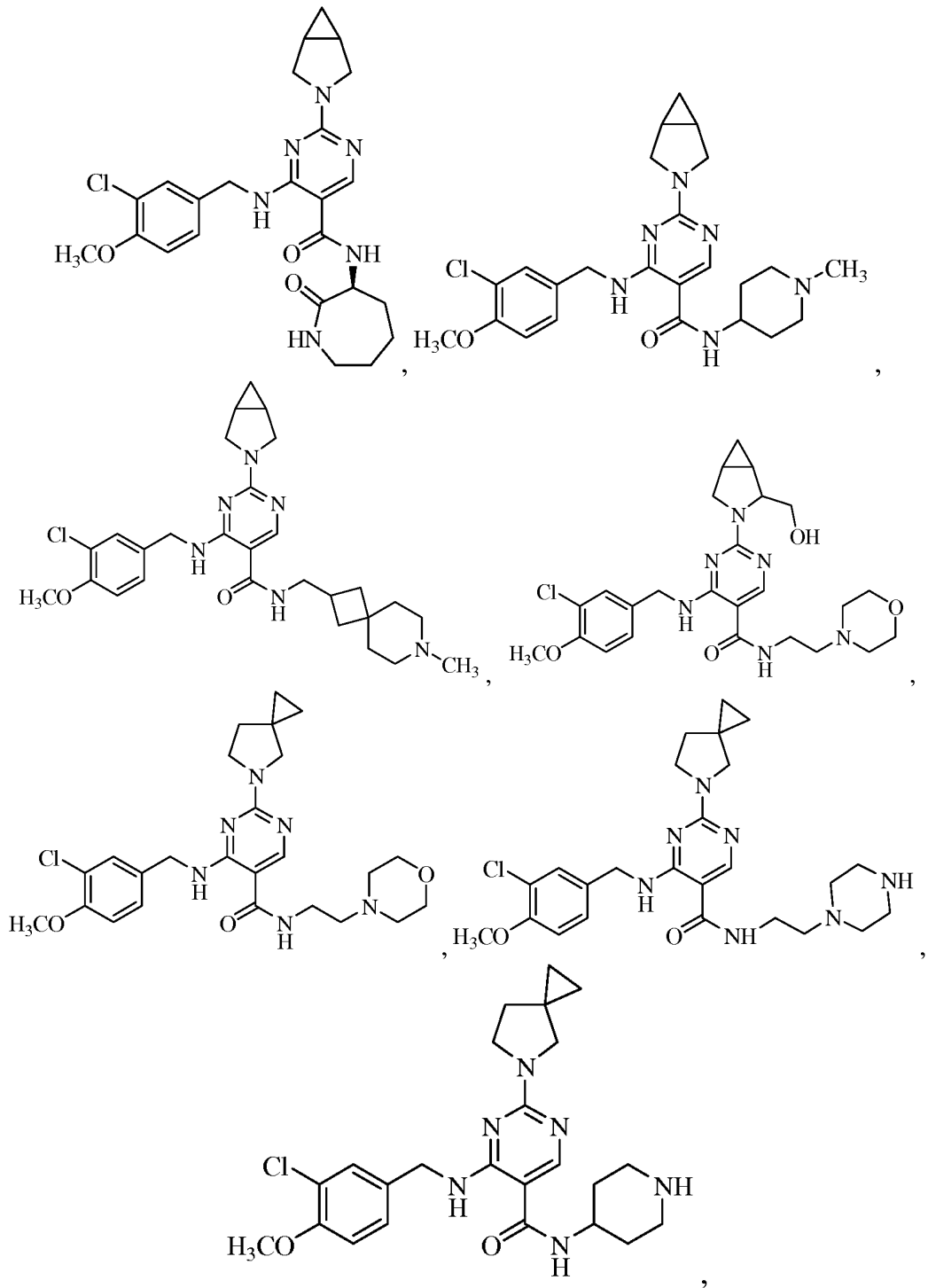


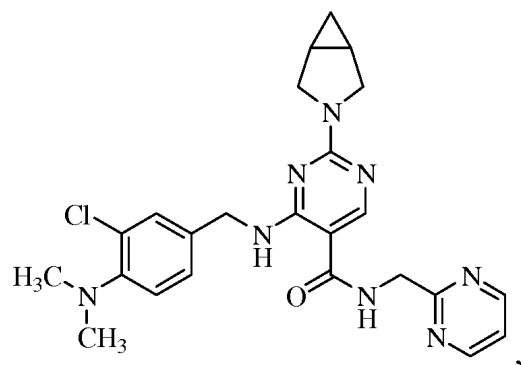
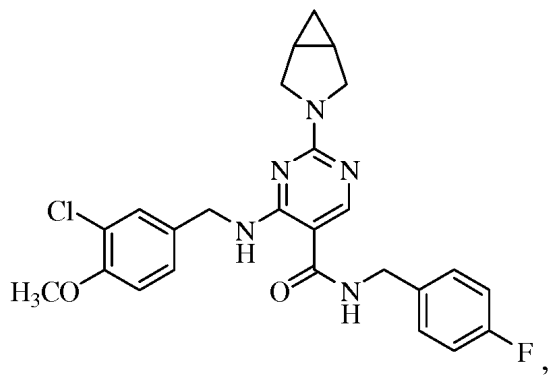
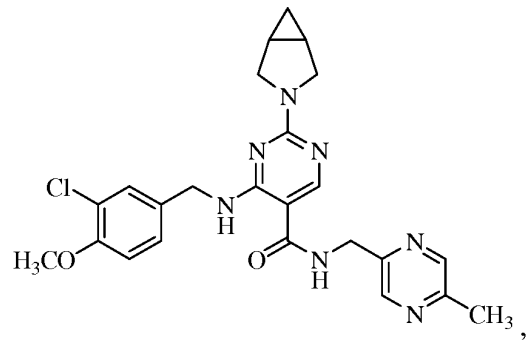
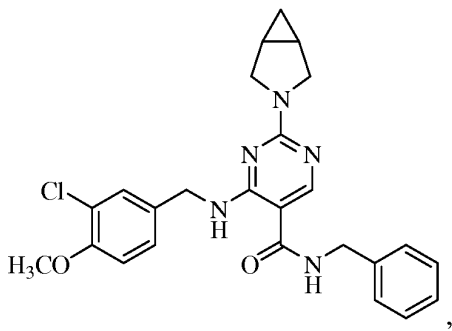
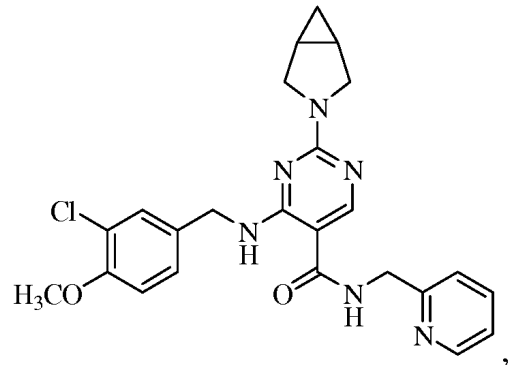
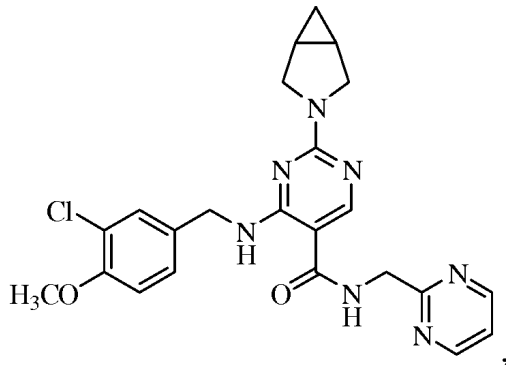
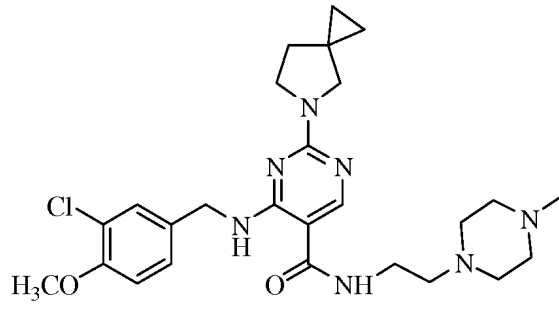
10

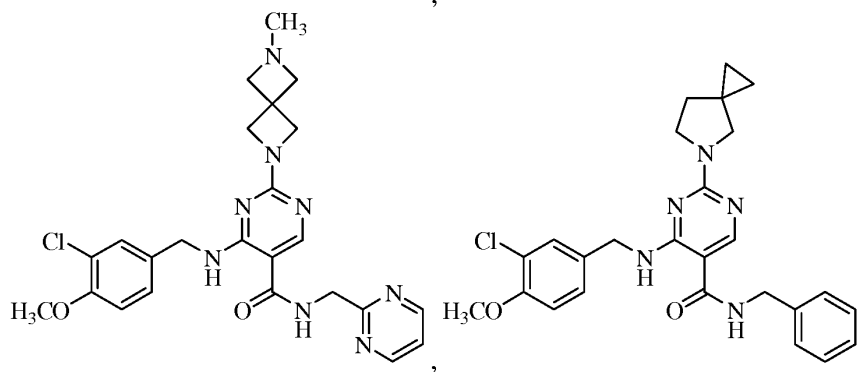
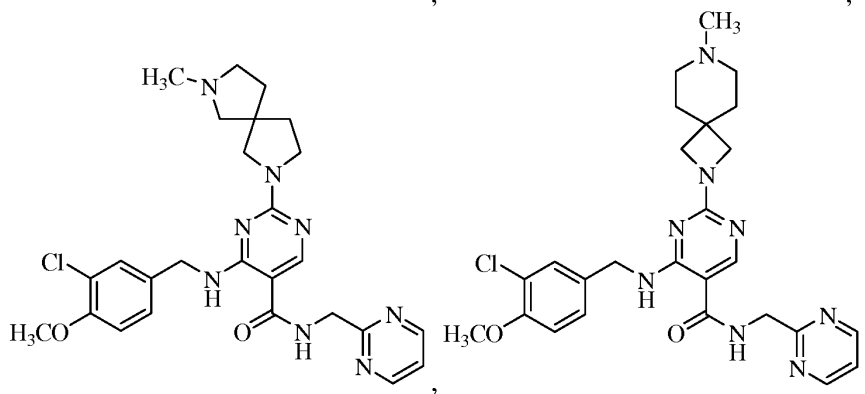
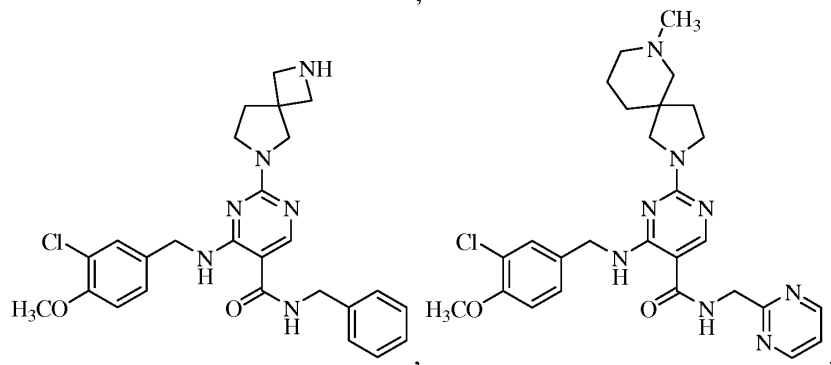
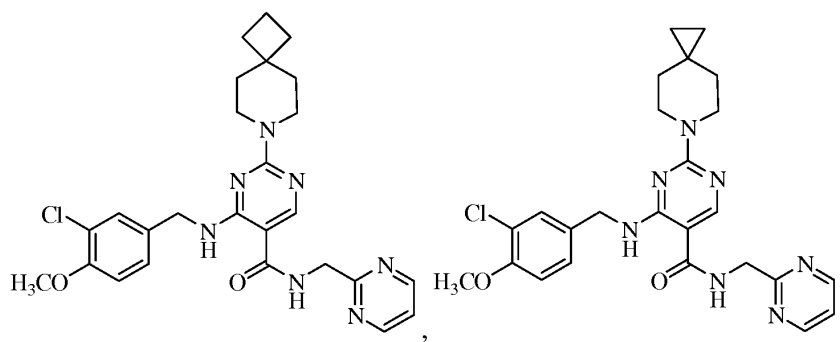


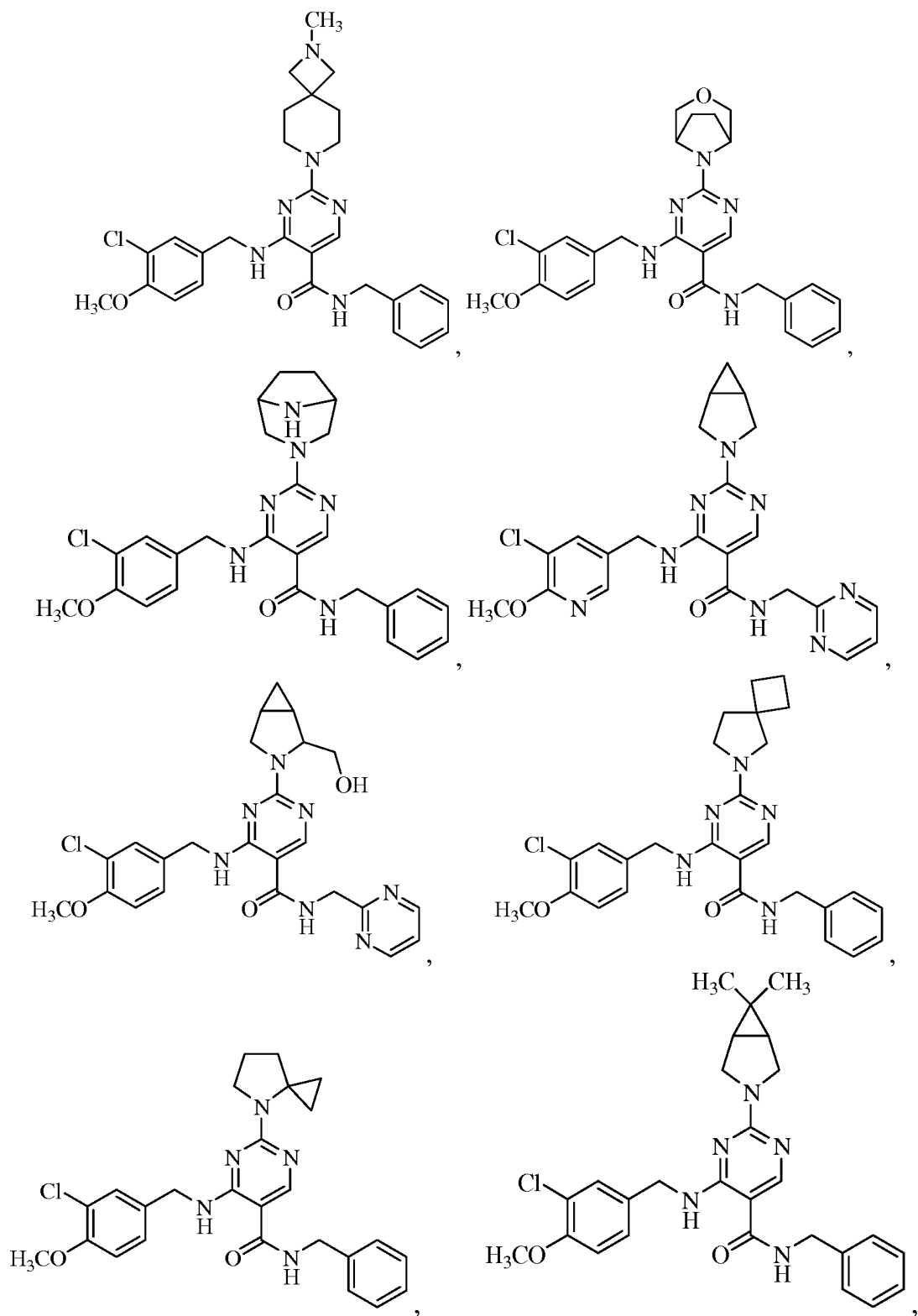


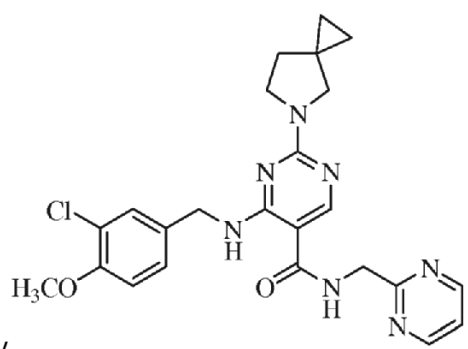
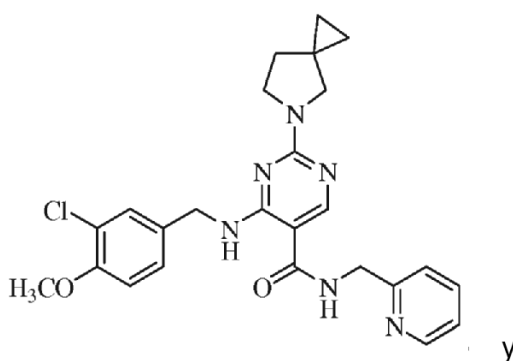
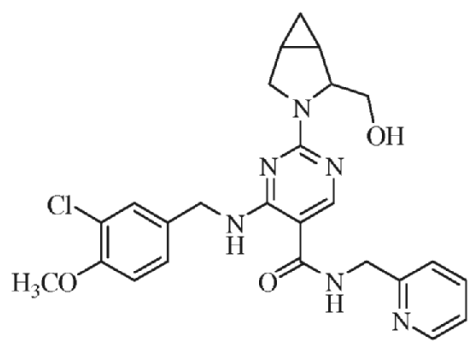
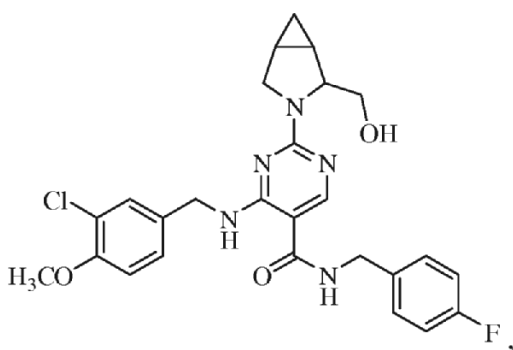
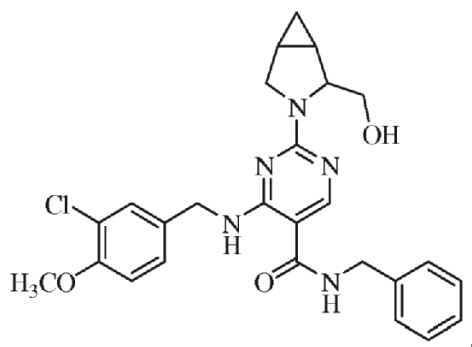












8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más de un portador y/o un diluyente farmacéutico; preferentemente, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más de un segundo agente terapéuticamente activo seleccionado entre el grupo que consiste en un vasodilatador, la prostaglandina E1, la prostaciclina, un bloqueante del  $\alpha$ -adrenorreceptor, un bloqueante mixto  $\alpha,\beta$ , un bloqueante  $\alpha$ , un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa, un bloqueante del  $\alpha$ 2-adrenorreceptor, un inhibidor de la ECA, un inhibidor de la NEP, un agente dopaminérgico central, el péptido intestinal vasoactivo, un bloqueante del canal de calcio, tiazinas y la mezcla de los mismos.

9. El compuesto o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como un inhibidor de la PDE-5 en el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual y de enfermedades con síntomas del tracto urinario inferior, o para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, disfunción eréctil, vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática y disfunción sexual femenina; preferentemente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada entre disfunción eréctil, vejiga hiperactiva e hiperplasia prostática benigna.