



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-34098

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

compuestos de piridina amida como inhibidores de PGDS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

DOMICILIO

BRIGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034098- -00000-0000

Esp

Fecha: 2008-04-04 16:48:43

Trs. 17 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NULCREACION

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 278

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AVENTIS PHARMACEUTICALS
INC.**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Delaware, Estados Unidos de
América.Dirección: 55 Corporate Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Bridgewater,
New Jersey,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono: **347 36 11**Fax: **211 86 50**E-mail: **clientes@cavelier.com**Domicilio: **Bogotá, Colombia.****IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

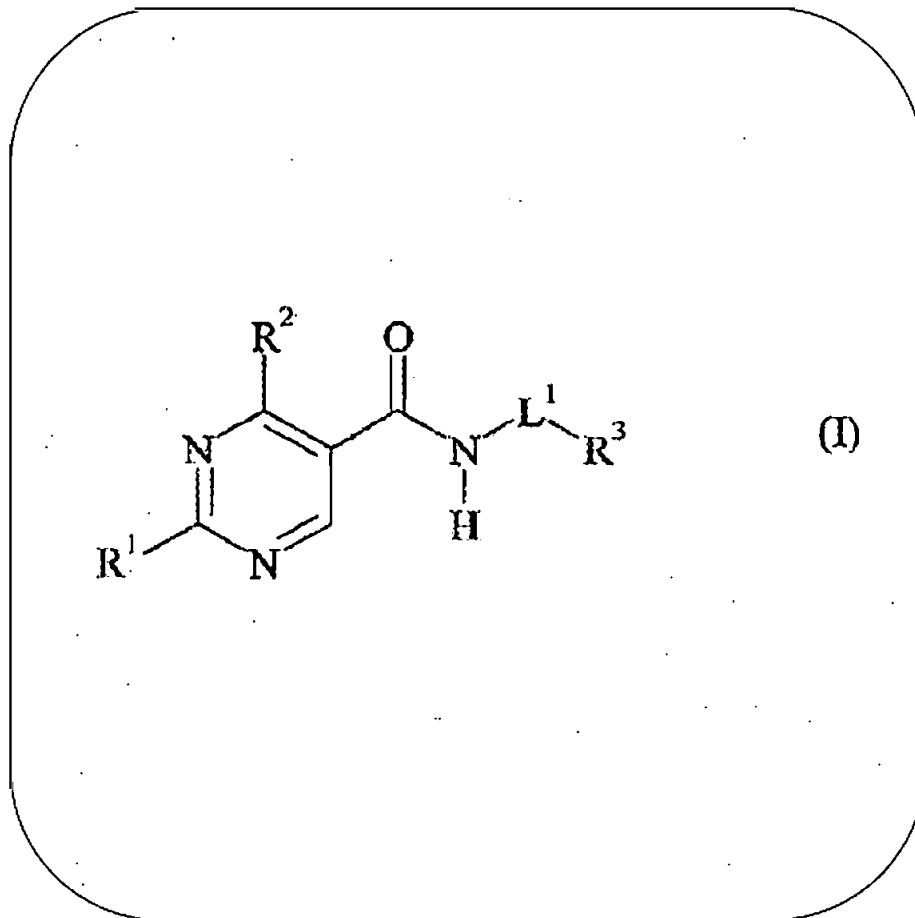
Número **438.019** T.P **31.929****4****INVENTOR (ES)
(72)****1. Suzanne C. ALDOUS**268 Gates Avenue,
Gillette,
New Jersey 07933,
Estados Unidos de América**3. Jinqi LU**21 Brookside Avenue,
Somerville,
New Jersey 08876,
Estados Unidos de América**5. Lan MU**34 Vanderveer Drive,
Basking Ridge,
New Jersey 07920,
Estados Unidos de América**7. Jeffrey Stephen SABOL**24 Bertran Drive,
Bridgewater,
New Jersey 08807,
Estados Unidos de América**9. Christopher Loren VANDEUSEN**1 Williamson Court,
East Windsor,
New Jersey 08520,
Estados Unidos de América**2. John Ziqi JIANG**5 Lane Road,
Hillsborough,
New Jersey 08844,
Estados Unidos de América**4. Liang MA**51 Walker Drive,
Hillsborough,
New Jersey 08844,
Estados Unidos de América**6. Harry Randall MUNSON**22 John Drive,
Annandale,
New Jersey 08801,
Estados Unidos de América**8. Sukanthini THURAIRATNAM**6 Smoke Rise Lane,
Bedminster,
New Jersey 07921,
Estados Unidos de América

2

5	PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/038841</u> Fecha: <u>4 de octubre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/041634 A1</u> Fecha: <u>12 de abril de 2007</u>		
6	Título (54) <u>COMPUESTOS DE PIRIMIDINA AMIDA COMO INHIBIDORES DE PGDS</u>		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 239/028</u> <u>A61K 31/506</u> <u>A61P 11/00</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>4 de octubre de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/723,570</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>08-23,415</u> Fecha: <u>17 de marzo de 2008</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

AHP

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/041634 A1

Descripción:

Páginas 82 en el idioma original

Páginas 89 en español

Reivindicaciones: Número (s) 29

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ **Formas PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de dirección de la Sociedad Solitante y el inventor **Lan MU**.

5. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

15896
7253.9

APOSTILLE

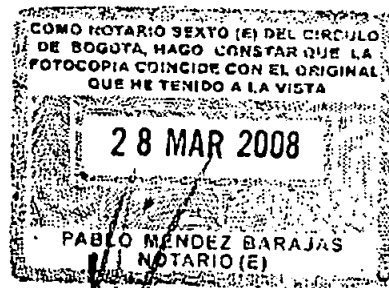
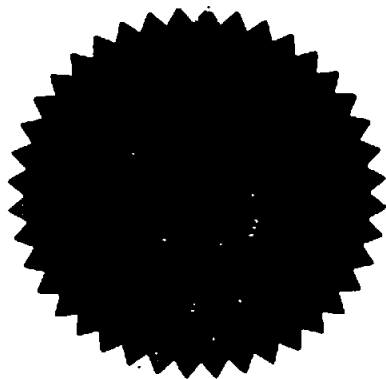
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 5TH DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A284990
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC

domiciliado (s) en/of 300 Somerset Corporate Boulevard

Bridgewater, New Jersey 08807

United States of America

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65.620, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate, depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. I hereby authorize the above-named attorneys to represent me (us) before any authorities or persons with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition,

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

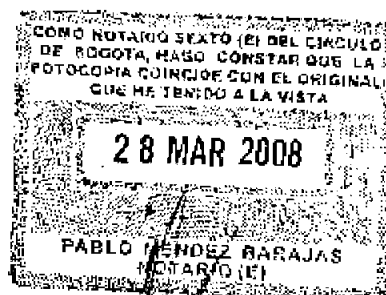
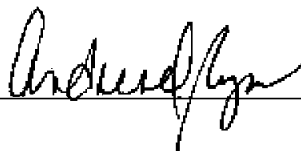
protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 27 Day of February 2007

en/in Bridgewater, New Jersey United States of America

por/by Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary

Firma/Signature



8

NOTARIAL CERTIFICATE
(Corporation)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

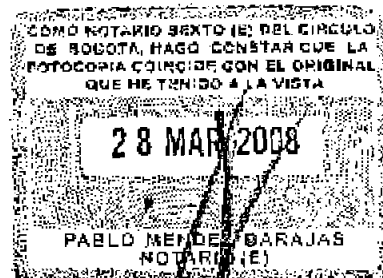
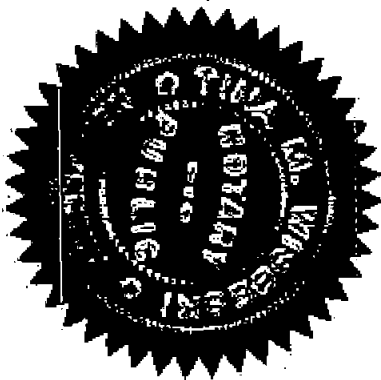
On this 27th day of February, 2007, personally appeared before me, Andrea Q. Ryan, Assistant Secretary, known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document, Power of Attorney, and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed by authority of the said Corporation incorporated under the laws of the State of Delaware, United States of America.

I further certify that said authority, dated December 19, 2003, is based on a Resolution of the Board of Directors of said Corporation, which I have seen, appointing the said individual Assistant Secretary with full power to sign the foregoing document on behalf of the said Corporation and that the purposes for which said document is granted are within the scope of the objects or activities of said Corporation.

SEAL


Notary Public

Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 3, 2009



Cavelier Power of Attorney/ Colombia

TRADUCCIÓN OFICIAL 115/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **AVENTIS PHARMACEUTICALS INC**, EMPRESA DOMICILIADA EN 300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD, BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE FEBRERO DE 2007 EN BRIDGEWATER, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, POR ANDREA Q. RYAN, APODERADO

FIRMADO: (ILEGIBLE)

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

(SOCIEDAD)

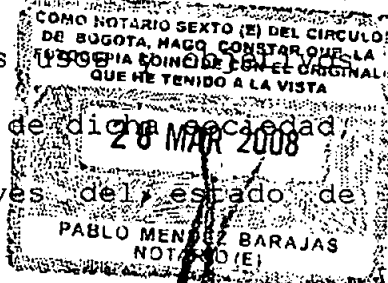
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

ESTADO DE NUEVA JERSEY

CONDADO DE SOMERSET

DECLARACIÓN JURADA

Hoy 27 de febrero de 2007, compareció personalmente ante mí, ANDREA Q. RYAN, apoderado, conocido o quien se identificó ante mí como la persona descrita y quien firmó el documento precedente, poder, y reconoció el mismo como un acto de su libre albedrío para los allí expresados, mediante autorización de dicha sociedad, constituida de acuerdo con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.



Además certifico que dicha autorización, de fecha 19 de diciembre de 2003, se basa en la resolución de la junta directiva de dicha resolución, que he visto, y designó a dicho secretario asistente con plenos poderes para firmar el documento precedente a nombre de dicha empresa y que los objetivos para los cuales se otorga dicho documento

están dentro del alcance del objeto social o actividades de dicha sociedad.

FIRMADO: TINA M. WISBESKI.

SELLO: NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE NUEVA JERSEY, MI CARGO
VENCE EL DE AGOSTO DE 2009.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público

2. ha sido firmado por TINA M WISBESKI

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. y lleva el sello/estampilla de TINA M. WISBESKI,
NOTARIO

CERTIFICADO

5. en Trenton, Nueva Jersey
de 2007

6. el 5 de marzo

7. por: Bradley Abelow, tesorero de Nueva Jersey

8. Certificado número A284990

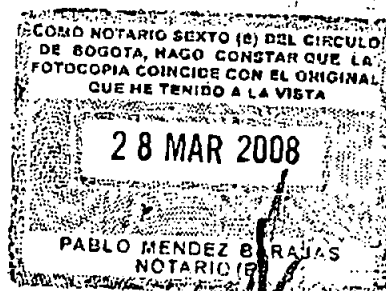
9. Sello: (ILEGIBLE)

10. Firma: BRADLEY ABELAI

COLO- 15896-841-006-4

WPCL002G ID 8837

Bogotá, 16 de mayo de 2007.



Eduardo Calvo
Eduardo Calvo Rojas
Notario Público
BOGOTÁ, D.C.
16 de mayo de 2007

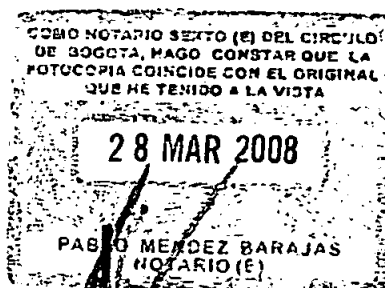
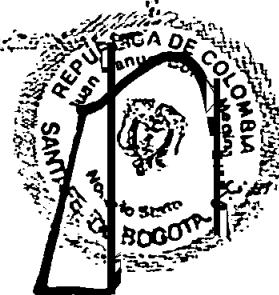
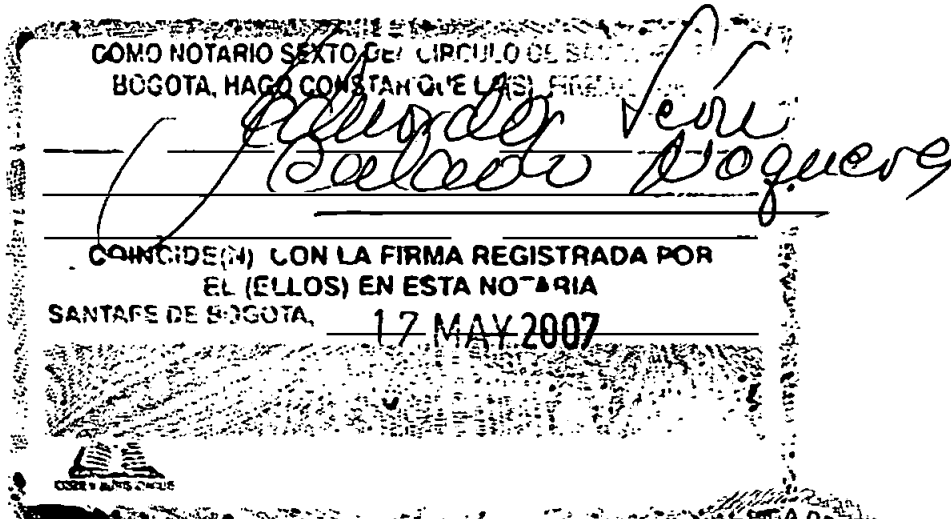
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 MAY 17 P 12:15

Bam
JEFE DE LEGALIZACIONES
, BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

852919
Edmundo Colorado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



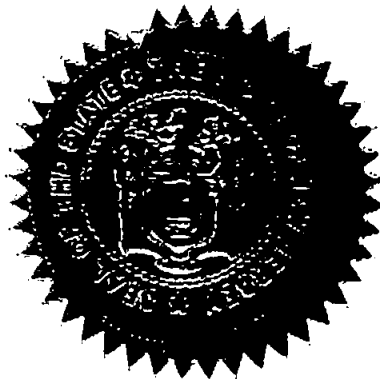
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
TINA M WISBESKI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
TINA M WISBESKI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 18TH DAY OF JANUARY 2008
7. BY: Michellene Davis, NEW JERSEY TREASURER
8. NO.. A314760
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Michellene Davis

72

NOTARIAL TRUE COPY

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF NEW JERSEY) ss.
COUNTY OF SOMERSET)

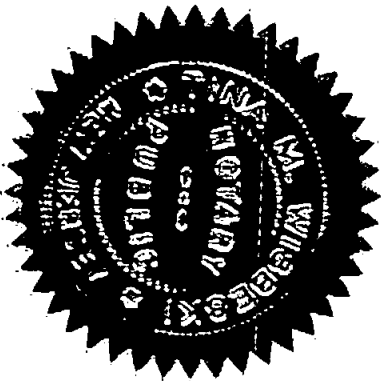
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the Seal under the Oath of my Office

At Bridgewater, New Jersey, United States of America

this 15th day of January, 2008.





Notary Public
Tina M. Wisbeski
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 5, 2009

Our Ref.: USAV2004/0039 CO PCT

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Aventis Pharmaceuticals Inc. (Assignee), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, United States of America, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefor, assigned Attorney Docket No. USAV2004/0039 US PSP1 and (if filed prior to the execution hereof) filed on October 4, 2005, as Serial No. 60/723,570, entitled

2-ARYL-PYRIMIDINE AMIDES AS PGDS INHIBITORS

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefor, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at Bridgewater NJ USA on this 20th day of October, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Jeffrey Stephen SabolInventor's Name: Jeffrey Stephen SABOLResidential Address: 24 Bertran DriveBridgewater, New Jersey 08807

Signed at Annandale, NJ, USA on this 4 day of November, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Harry Randall Munson Jr.
Inventor's Name: Harry Randall MUNSON Jr.
Residential Address: 22 John Drive
Annandale, New Jersey 08801

Signed at Mt on this 28 day of October, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Mt
Inventor's Name: Lan MU
Residential Address: 341 Wren Lane
Bedminster, New Jersey 07921

Signed at Pondgewick on this 20th day of October, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Thurai Ratnam
Inventor's Name: Sukanthini THURAI RATNAM
Residential Address: 6 Smoke Rise Lane
Bedminster, New Jersey 07921

Signed at Jinqi Lu on this 4th day of November, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Jinqi Lu
Inventor's Name: Jinqi LU
Residential Address: 21 Brookside Ave.
Somerville, New Jersey 08876

Signed at Morristown, NJ USA on this 4th day of November, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: Yulin Chiang
Inventor's Name: Yulin CHIANG
Residential Address: 24 Vom Eigen Drive
Convent Station, New Jersey 07960

Signed at Bridgewater, NJ on this 20 day of October, 2005.
(City, State and Nation)

Signature: John Ziqi Jiang
Inventor's Name: John Ziqi JIANG
Residential Address: 5 Lane Road
Hillsborough, New Jersey 08844

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JANUARY 27, 2006

PTAS

500073751A

500073751A

JIANG LIN
ROUTE #202-206/P.O. BOX 6800
MAIL CODE: D303-A
BRIDGEWATER, NJ 08807UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENTTHE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF
THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS
AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER
REFERENCED BELOW.PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE
INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA
PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD
FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY
CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350.
PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE,
MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 01/26/2006

REEL/FRAME: 017072/0125
NUMBER OF PAGES: 5BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: USAV2004/0039USPSP1

ASSIGNOR:

SABOL, JEFFREY STEPHEN

DOC DATE: 10/20/2005

ASSIGNOR:

MUNSON, JR., HARRY RANDALL

DOC DATE: 11/04/2005

ASSIGNOR:

MU, LAN

DOC DATE: 10/28/2005

ASSIGNOR:

THURAIRATNAM, SUKANTHINI

DOC DATE: 10/20/2005

ASSIGNOR:

LU, JINQI

DOC DATE: 11/04/2005

17

017072/0125 PAGE 2

ASSIGNOR:

CHIANG, YULIN

DOC DATE: 11/04/2005

ASSIGNOR:

JIANG, JOHN ZIQI

DOC DATE: 10/20/2005

ASSIGNEE:

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.

300 SOMERSET CORPORATE BLVD.

BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807-2854

SERIAL NUMBER: 60723570

FILING DATE: 10/04/2005

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: 2-ARYL-PYRIMIDINE AMIDES AS PGDS INHIBITORS

ALLYSON PURNELL, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

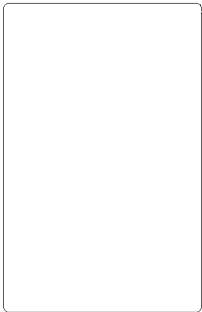
PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

01/26/2006
500073751

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT																
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT																
CONVEYING PARTY DATA																	
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Jeffrey Stephen Sabol</td><td>10/20/2005</td></tr><tr><td>Harry Randall Munson Jr.</td><td>11/04/2005</td></tr><tr><td>Lan Mu</td><td>10/28/2005</td></tr><tr><td>Sukanthini Thuraiaratnam</td><td>10/20/2005</td></tr><tr><td>Jinqi Lu</td><td>11/04/2005</td></tr><tr><td>Yulin Chiang</td><td>11/04/2005</td></tr><tr><td>John Ziqi Jiang</td><td>10/20/2005</td></tr></tbody></table>		Name	Execution Date	Jeffrey Stephen Sabol	10/20/2005	Harry Randall Munson Jr.	11/04/2005	Lan Mu	10/28/2005	Sukanthini Thuraiaratnam	10/20/2005	Jinqi Lu	11/04/2005	Yulin Chiang	11/04/2005	John Ziqi Jiang	10/20/2005
Name	Execution Date																
Jeffrey Stephen Sabol	10/20/2005																
Harry Randall Munson Jr.	11/04/2005																
Lan Mu	10/28/2005																
Sukanthini Thuraiaratnam	10/20/2005																
Jinqi Lu	11/04/2005																
Yulin Chiang	11/04/2005																
John Ziqi Jiang	10/20/2005																
RECEIVING PARTY DATA																	
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Aventis Pharmaceuticals Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>300 Somerset Corporate Blvd.</td></tr><tr><td>City:</td><td>Bridgewater</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>NEW JERSEY</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>08807-2854</td></tr></table>		Name:	Aventis Pharmaceuticals Inc.	Street Address:	300 Somerset Corporate Blvd.	City:	Bridgewater	State/Country:	NEW JERSEY	Postal Code:	08807-2854						
Name:	Aventis Pharmaceuticals Inc.																
Street Address:	300 Somerset Corporate Blvd.																
City:	Bridgewater																
State/Country:	NEW JERSEY																
Postal Code:	08807-2854																
PROPERTY NUMBERS Total: 1																	
<table border="1"><thead><tr><th>Property Type</th><th>Number</th></tr></thead><tbody><tr><td>Application Number:</td><td>60723570</td></tr></tbody></table>		Property Type	Number	Application Number:	60723570												
Property Type	Number																
Application Number:	60723570																
CORRESPONDENCE DATA																	
Fax Number: (908)231-2626 <i>Correspondence will be sent via US Mail when the fax attempt is unsuccessful.</i>																	
Phone: 908-231-3582																	
Email: robin.inman@sanofi-aventis.com																	
Correspondent Name: Jiang Lin																	
Address Line 1: Route #202-206/P.O. Box 6800																	
Address Line 2: Mail Code: D303-A																	
Address Line 4: Bridgewater, NEW JERSEY 08807																	
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	USAV2004/0039USPSP1																

CH \$40.00 60723570



NAME OF SUBMITTER:

Robin J. Inman

Total Attachments: 3

source=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page1.tif

source=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page2.tif

source=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page3.tif

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 15/03.08 preparada por María Elvira Martelo, traductora oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución No. 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

CERTIFICACIÓN DE COPIA AUTÉNTICA

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ESTADO DE NEW JERSEY) ss.
CONDADO DE SOMERSET)

A QUIEN CORRESPONDA:

Por el presente cerifico bajo el juramento y sello de mi cargo que el/los documento(s) anexo(s) es/son COPIAS FIELES del/de los documento(s) original(es) que he comparado.

EN FE DE LO CUAL he firmado e impuesto mi sello bajo e juramento de mi cargo

En Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América

Hoy 15 de enero de 2008.

[Firma ilegible]
Notario Público
Tina M. Wisbeski
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi comisión expira el 5 de agosto de 2009

CESIÓN Y ACUERDO

Por un valor recibido y con la intención de quedar vinculado(s), yo/nosotros, el/los inventor(es) suscrito(s) vendemos, cedemos y transferimos a **Aventis Pharmaceuticals Inc.** (el Cesionario) 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, Estados Unidos de América y sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés en y a mi/nuestra invención y en y a toda mejora efectuada a la misma en todos los países del mundo, en relacionada en y con la solicitud de patente norteamericana para la

3

21

misma, número de caso de abogado **USAV2004/0039 US PSP1** y (si ha sido presentada antes de la ejecución del presente documento,) presentada el 4 de octubre de 2005 con número de serial 60/723,570, titulada

AMIDAS 2-ARILO-PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORES DE PGDS

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todo beneficio bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad con base en la solicitud norteamericana y bajo cualquiera y toda patente que pueda ser otorgada a la misma y todo derecho, título e interés en y a cualquier solicitud de patente presentada o a ser presentada para dicha invención en cualquier otro país u organización de patente, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivaciones y cualquier solicitud sustituta de dicha solicitud norteamericana y cualquiera y toda patente que pueda ser expedida con base en las mismas, y cualquier reexpedición, prolongación y extensión y derecho exclusivo gubernamental sobre la misma.

Yo/Nosotros autorizo/autorizamos a las autoridades competentes para que otorguen y expida cualquiera y todas las patentes para dicha invención a dicho Cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales o los nominados que dicho cesionario puede designar.

Yo/Nosotros acuerdo/acordamos que, a solicitud y sin efectuar cobros a dicho cesionario, excepto por su cuenta, firmaré/firmaremos todos los documentos, prestaremos todos los juramentos y que corresponda y efectuaremos todos los actos que sean necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de dicha invención en cualquiera y todos los países y para invertir sus derechos en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominados.

Yo/Nosotros prometemos a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales que los derechos y propiedad que por el presente se traspasan están libres de cualquier gravamen y que tengo/tenemos plenos derechos para traspasarlos tal como aquí se expresa.

Firmado en Bridgewater, NJ, EUA, el 20 de octubre de 2005.

(ciudad, estado y país)

Firma: [Firmado]

Nombre del inventor: Jeffrey Stephen SABOL

Dirección de residencia: 24 Bertran Drive

Bridgewater, New Jersey 08807

22

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Marcas y Patentes de Estados Unidos

27 DE ENERO DE 2006

PTAS

500073751A

JIANG LIN
ROUTE #202-206/P.O.BOX 6800
CÓDIGO DE CORREO: D3'3-A
BRIDGEWATER, NJ 08807

***500073751A ***

**OFICINA DE MARCA Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN DE DOCUMENTO DE CESIÓN**

EL DOCUMENTO ANEXO HA SIDO INSCRITO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA SE ENCUENTRA A DISPOSICIÓN EN LA SALA DE BÚSQUEDAS DE CESIONES EN EL NÚMERO DE CARRETE Y MARCO QUE SE INDICAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL SISTEMA DE CESIONES DE MARCAS Y PATENTES. SI USTED ENCUENTRA ALGÚN ERROR O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACIÓN, USTED PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN, AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313

FECHA DE INSCRIPCIÓN: 01/26/2006

CARRETE/MARCO: 017072/0125
NÚMERO DE PÁGINAS: 5

RESUMEN: CESIÓN DE INTERÉS DEL CEDENTE (VÉANSE DETALLES EN EL DOCUMENTO)

NÚMERO DE CASO: USAV2004/0039USPSP1

CEDENTE:

SABOL, JEFFREY STEPHEN

FECHA DOC.: 10/20/2005

CEDENTE:

MUNSON, JR., HARRY RANDALL

FECHA DOC.: 11/04/2005

CEDENTE:

MU, LAN

FECHA DOC.: 10/28/2005

CEDENTE:

THURAIRATNAM, SUKANTHINI

FECHA DOC.: 10/20/2005

CEDENTE:

LU, JINQI

FECHA DOC.: 11/04/2005

23

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1 01/26/2006
 Hoja de estilo versión v1.1 500073751

TIPO DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
NATURALEZA DEL TRASPASO:	CESIÓN

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA:

Nombre	Fecha de ejecución
Jeffrey Stephen Sabol	10/20/2005
Harry Randall Munson Jr.	11/04/2005
Lan Mu	10/28/2005
Sukhanthini Thuraiatnam	10/20/2005
Junqi Lu	11/04/2005
Yulin Chiang	11/04/2005
John Ziqi Jiang	10/20/2005

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE

Nombre:	Aventis Pharmaceuticals Inc.
Dirección:	300 Somerset Corporate Blvd.
Ciudad:	Bridgewater
Estado/Pais:	NEW JERSEY
Código Postal:	08807-2854

NÚMEROS DE PROPIEDADES Total: 1

Tipo de Propiedad	Número
Número de solicitud:	60723570

DATOS PARA CORRESPONDENCIA

Número de fax: (908) 231-2626
La correspondencia será enviada por el Correo de Estados Unidos si el intento de envío por fax falla.
 Teléfono: 908-231-3582
 Correo electrónico: robin.innab@sanofi-aventis.com
 Nombre del corresponsal: Jiang Lin
 Dirección Renglón 1: Route #202-206/P.O. BOX 6800
 Dirección Renglón 2: Código de correo: D303-A
 Dirección Renglón 4: Bridgewater, NEW JERSEY 08807

No. CASO DE ABOGADO:	USAV2004/0039USPSP1
NOMBRE DE QUIEN PRESENTA:	Brent P. Ray

Total Anexos: 3
 Fuente=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page 1.tif
 Fuente=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page 2.tif
 Fuente=usav2004.0039.uspsp1.assignm#page 3.tif

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
TINA M WISBESKI
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO/TIMBRE DE
TINA M WISBESKI, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NEW JERSEY
6. EL 18 DE ENERO DE 2008
7. POR Michellene Davis, TESORERO DE NEW JERSEY
8. No. A314760
9. SELLO: SELLO DEL (ILEGIBLE), ESTADO DE NEW JERSEY
10. FIRMA (FIRMA ILEGIBLE)

011900
Diana E. Mendo
COPIA FIRMA NOTARIAL EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

2008 APR - 3 P 12:23
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

HO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

COLO 15896-841-022-1

MAR 25/08

MMA\MMAID-122048\WPC15896

Maria E. Martelo.
TRADUCCION No.: 15103.08
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/041634 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/28 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(74) Agents: LIN, Jiang et al.; SANOFI-AVENTIS, Route
202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/038841

(22) International Filing Date: 4 October 2006 (04.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/723,570 4 October 2005 (04.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Som-
erset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALDOUS, Suzanne
C. [GB/US]; 268 Gates Avenue, Gillette, NJ 07933 (US).
JIANG, John Ziqi [US/US]; 5 Lane Road, Hillsborough,
NJ 08844 (US). LU, Jinqi [CN/US]; 21 Brookside Ave-
nue, Somerville, NJ 08876 (US). MA, Jiang [CN/US];
51 Walker Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). MU, Lan
[CN/US]; 341 Wren Lane, Bedminster, NJ 07921 (US).
MUNSON, Harry Randall [US/US]; 22 John Drive,
Annandale, NJ 08801 (US). SABOL, Jeffrey Stephen
[US/US]; 24 Bartram Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US).
THURATRATNAM, Sukanthini [GB/US]; 6 Smoke
Rise Lane, Bedminster, NJ 07921 (US). VANDEUSEN,
Christopher Loren [US/US]; 1 Williamson Court, East
Windsor, NJ 08520 (US).

(80) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AL, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

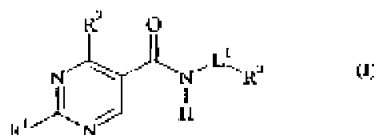
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE AMIDE COMPOUNDS AS PGDS INHIBITORS



(57) Abstract: This invention is directed to a compound of formula (I); wherein R^1 , R^2 , R^3 and L^1 are as defined herein, a phar-
macological composition comprising the compound, and the use of the compound to treat allergic and/or inflammatory disorders,
particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

WO 2007/041634 A1

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 April 2007 (12.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/041634 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 239/28 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(74) Agents: LIN, Jiang et al.; SANOFI-AVENTIS, Route
202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800
(US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/038841

(22) International Filing Date: 4 October 2006 (04.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/723,570 4 October 2005 (04.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AVEN-
TIS PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 300 Som-
erset Corporate Boulevard, Bridgewater, NJ 08807-2854
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALDOUS, Suzanne
C. [GB/US]; 268 Gates Avenue, Gillette, NJ 07933 (US).
JIANG, John Ziqi [US/US]; 5 Lane Road, Hillsborough,
NJ 08844 (US). LU, Jinqi [CN/US]; 21 Brookside Av-
enue, Somerville, NJ 08876 (US). MA, Llang [CN/US];
51 Walker Drive, Hillsborough, NJ 08844 (US). MU, Lan
[CN/US]; 901 Wien Lane, Bedminster, NJ 07921 (US).
MUNSON, Harry Randall [US/US]; 22 John Drive,
Annandale, NJ 08801 (US). SAROL, Jeffrey Stephen
[US/US]; 24 Bertran Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US).
THURAIRATNAM, Sukanthini [GB/US]; 6 Smoke
Rise Lane, Bedminster, NJ 07921 (US). VANDEUSEN,
Christopher Loren [US/US]; 1 Williamson Court, East
Windsor, NJ 08520 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

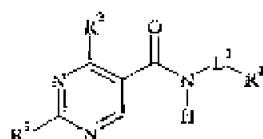
— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRIMIDINE AMIDE COMPOUNDS AS PCDS INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: This invention is directed to a compound of formula (I); wherein R^1 , R^2 , R^3 and L^1 are as defined herein, a phar-
macological composition comprising the compound, and the use of the compound to treat allergic and/or inflammatory disorders,
particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

PYRIMIDINE AMIDE COMPOUNDS AS PGDS INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to pyrimidine amide compounds, their preparation, pharmaceutical compositions containing these compounds, and their pharmaceutical use in the treatment of disease states capable of being modulated by the inhibition of the prostaglandin D synthase.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Allergic rhinitis, the most common atopic disease, has an estimated prevalence ranging from about 5 to about 22 percent of the general human population and is characterized by the symptoms of sneezing, nasal discharge, and nasal congestion. These symptoms are believed to be triggered by multiple mediators released from mast cells and other inflammatory cells. Current therapies, such as antihistamines, deal effectively with the sneezing and nasal discharge, but have little effect on congestion, which is a key symptom affecting the quality of life of patients.

Local allergen challenge in patients with allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic conjunctivitis and atopic dermatitis has been shown to result in rapid elevation of prostaglandin D₂ "(PGD₂)" levels in nasal and bronchial lavage fluids, tears and skin chamber fluids. PGD₂ has many inflammatory actions, such as increasing vascular permeability in the conjunctiva and skin, increasing nasal airway resistance, airway narrowing and eosinophil infiltration into the conjunctiva and trachea. PGD₂ is the major cyclooxygenase product of arachidonic acid produced from mast cells on immunological challenge [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. Activated mast cells, a major source of PGD₂, are one of the key players in driving the allergic response in conditions such as asthma, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic dermatitis and other diseases [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* **33**, 550-556, 2003].

In the presence of sulfhydryl compounds, PGD₂ is formed by the isomerization of PGH₂, a common precursor of prostanoids, by catalytic action of prostaglandin D synthase "(PGDS)". There are two

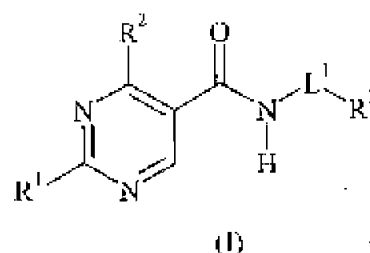
isoforms of the PGDS enzyme: L-PGDS; and H-PGDS. H-PGDS is a cytosolic enzyme, which is distributed in the peripheral tissues, and which is localized in the antigen-presenting cells, mast cells, megakaryocytes, and Th2 lymphocytes. The action of the product PGD₂ is mediated by G-protein coupled receptors: D prostaglandin "(DP)" and cPTH₂. See (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade and O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, and (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2002.

We believe that inhibiting the formation of PGD₂ should have an effect on nasal congestion and, therefore, be of therapeutic benefit in allergic rhinitis. In addition, we believe that a PGDS inhibitor should be of therapeutic benefit in a number of other indications such as bronchial asthma.

PGDS inhibitors have been reported. The compound, HQL-79, is reported to be a weak PGDS inhibitor, and is antiasthmatic in guinea pig and rat models (Matsushita, et al., *Jpn. J. Pharmacol.* 78: 11, 1998). The compound Tranilast is described as a PGDS inhibitor. (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthase. K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, and Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1989, 28, 2773-2676).

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a compound of formula (I):



wherein:

R¹ is aryl, heteroaryl or (C₃-C₆)-cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy;

R² is hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl;

R³ is -P(=O)-(alkoxy)₂, or Y¹Y²N-SO₂-, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

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

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-alkylene-SO₂-(C₁-C₄)-alkylene-, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, -P(=O)-(alkoxy)₂,

Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

-3-

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,
haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,
dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or
heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo
or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which
is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy,
carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$, and
when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is also
optionally substituted by oxo;

L^1 is a bond, or (C_1-C_6) -alkylene optionally substituted by hydroxy or when R^3 is optionally substituted
cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl,
then the (C_1-C_6) -alkylene is also optionally substituted by $-P(=O)-(alkoxy)_2$;

R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or alkyl,

R^7 is alkyl optionally substituted by hydroxy, halo or alkoxy, or
aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, wherein the aryl, heteraryl or the aryl or heteroaryl
moiety of the arylalkyl or heteroarylalkyl is optionally substituted by alkyl, haloalkyl,
hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, alkoxy or
haloalkoxy; and

Y^1 and Y^2 are each independently:

hydrogen,

alkyl optionally substituted by:

hydroxy, carboxy, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, cycloalkylamino,
aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, cycloalkylaminocarbonyl,
alkoxy optionally substituted with hydroxy,

cycloalkyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by
alkyl, halo or haloalkyl, or

cycloalkyl optionally substituted by carboxy, or

Y^1 and Y^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclyl optionally
containing another heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, wherein the heterocyclyl is
optionally substituted with alkyl or oxo;
or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically
effective amount of a compound according to formula (I), or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the present invention is directed to a method of treating allergic and/or inflammatory
disorders, particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary
disease (COPD) in a patient in need thereof by administering to the patient a compound according to
formula (I), or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definition of Terms

5 As used above, and throughout the description of the invention, the following terms unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

10 "Acyl" means H-CO- or (aliphatic or cyclyl)-CO-. Particular acyl includes lower alkanoyl that contains a lower alkyl. Exemplary acyl includes formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, palmitoyl, acryloyl, propynoyl, and cyclohexylcarbonyl.

15 "Alkenyl" means a straight or branched aliphatic hydrocarbon group containing a carbon-carbon double bond and having 2 to about 15 carbon atoms. Particular alkenyl has 2 to about 12 carbon atoms. More particular alkenyl has 2 to about 4 carbon atoms. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 4 carbon atoms in the chain that may be straight or branched. Exemplary alkenyl includes ethenyl, propenyl, *n*-butenyl, *i*-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, *n*-pentenyl, heptenyl, octenyl, cyclohexylbutenyl, and decenyl.

20 "Alkoxy" means alkyl-O-. Exemplary alkoxy includes methoxy, ethoxy, *n*-propoxy, *i*-propoxy, *n*-butoxy, and heptoxy.

25 "Alkoxy carbonyl" means alkyl-O-CO-. Exemplary alkoxy carbonyl includes methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, and *t*-butoxycarbonyl.

30 "Alkyl" means straight or branched aliphatic hydrocarbon having 1 to about 20 carbon atoms. Particular alkyl has 1 to about 12 carbon atoms. More particular alkyl is lower alkyl. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means 1 to about 4 carbon atoms in a linear alkyl chain that may be straight or branched.

35 "Alkylamino" means alkyl-NH-. Particular alkylamino is (C₁-C₆)-alkylamino. Exemplary alkylamino includes methylamino and ethylamino.

40 "Alkylene" means a straight or branched bivalent hydrocarbon having from 1 to about 15 carbon atoms. Particular alkylene is the lower alkylene having from 1 to about 6 carbon atoms. Exemplary alkenylene includes methylene, ethylene, propylene, and butylenes.

"Alkylsulfonyl" means alkyl-SO₂-. Particular alkylsulfonyl is (C₁-C₆)-alkylsulfonyl. Exemplary alkylsulfonyl includes CH₃-SO₂-, and CH₃CH₂-SO₂-.

45 "Alkylthio" means an alkyl-S-. Exemplary alkylthio includes CH₃-S-.

"Alkynyl" means straight or branched aliphatic hydrocarbon containing a carbon-carbon triple bond and having 2 to about 15 carbon atoms. Particular alkynyl has 2 to about 12 carbon atoms. More particular alkynyl has 2 to about 6 carbon atoms. Branched means that one or more lower alkyl such as methyl, ethyl or propyl are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means 2 to about 4 carbon atoms in a linear alkynyl chain that may be straight or branched. Exemplary alkynyl includes ethynyl, propynyl, *n*-butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, *n*-pentynyl, heptynyl, octynyl, and decynyl.

"Aroyl" means aryl-CO-. Exemplary aroyl includes benzoyl, and 1-and 2-naphthoyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 6 to about 14 carbon atoms. Particular aryl include about 6 to about 10 carbon atoms. Exemplary aryl include phenyl and naphthyl.

"Arylalkoxy" means arylalkyl-O-. Exemplary arylalkoxy includes benzyloxy and 1- or 2-naphthylenemethoxy.

"Arylalkoxycarbonyl" means arylalkyl-O-CO-. Exemplary arylalkoxycarbonyl includes phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl.

"Arylalkyl" means aryl-alkyl-. Particular arylalkyl contains a (C₁-C₆)-alkyl moiety. Exemplary arylalkyl includes benzyl, 2-phenethyl and naphthylenemethyl.

"Arylalkylsulfonyl" means aryl-alkyl-SO₂-. Particular arylalkylsulfonyl contains a (C₁-C₆)-alkyl moiety. Exemplary arylalkylsulfonyl includes benzylsulfonyl.

"Arylcycloalkenyl" means a fused aryl and cycloalkenyl. Particular arylcycloalkenyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 7 ring atoms. An arylcycloalkenyl is bonded through any atom of the cycloalkenyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary arylcycloalkenyl includes 1,2-dihydronaphthylene and indene.

"Arylcycloalkyl" means a fused aryl and cycloalkyl. Particular arylcycloalkyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylcycloalkyl is bonded through any atom of the cycloalkyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary arylcycloalkyl includes 1,2,3,4-tetrahydro-naphthylene.

"Arylheterocyclenyl" means a fused aryl and heterocyclenyl. Particular arylheterocyclenyl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylheterocyclenyl is bonded through any atom of the heterocyclenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heterocyclenyl portion of the arylheterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of an arylheterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl portion of the arylheterocyclenyl may also be optionally oxidized to the

corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary arylheterocyclenyl includes 3H-indolinyl, 1H-2-oxoquinolyl, 2H-1-oxoisoquinolyl, 1,2-di-hydroquinolyl, 3,4-dihydroquinolyl, 1,2-dihydroisoquinolyl, and 3,4-dihydroisoquinolyl.

5 "Arylheterocyclyl" means a fused aryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. An arylheterocyclyl is bonded through any atom of the heterocyclyl moiety thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl portion of the arylheterocyclyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of an
10 arylheterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl portion of the arylheterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary arylheterocyclyl includes indolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl, 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-yl, and 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isoquinolin-2-yl.

15 "Aryloxy" means an aryl-O-. Exemplary aryloxy includes phenoxy and naphthoxy.

"Aryloxycarbonyl" means aryl-O-CO-. Exemplary aryloxycarbonyl includes phenoxy carbonyl and naphthoxy carbonyl.

20 "Compounds of the present invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of Formula (I) as hereinbefore described, the hydrates, solvates and N-oxides thereof, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they themselves are claimed, is meant to embrace their salts, N-oxides and
25 solvates, where the context so permits.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, particularly of about 5 to about 10 carbon atoms, and which contains at least one carbon-carbon double bond. Particular rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular
30 ring sizes are also referred to as "lower". Exemplary monocyclic cycloalkenyl includes cyclopentenyl, cyclohexenyl, and cycloheptenyl. An exemplary multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

"Cycloalkenylaryl" means a fused aryl and cycloalkenyl. Particular cycloalkenylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkenylaryl
35 is bonded through any atom of the aryl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary cycloalkenylaryl includes 1,2-dihydronaphthylene and indene.

"Cycloalkenylheteroaryl" means a fused heteroaryl and cycloalkenyl. Particular cycloalkenylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkenylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl
40 thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the cycloalkenylheteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present,

respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a cycloalkenylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the cycloalkenylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary cycloalkenylheteroaryl includes 5,6- dihydroquinolyl, 5,6- dihydroisoquinolyl, 5,6-dihydroquinoxaliny, 5,6-dihydroquinazoliny, 4,5- dihydro-1H -benzimidazolyl, and 4,5-di-hydrobenzoxazolyl.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic saturated ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, particularly of about 5 to about 10 carbon atoms. Particular ring systems include about 5 to about 7 ring atoms; and such particular ring systems are also referred to as "lower". Exemplary monocyclic cycloalkyl includes cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. Exemplary multicyclic cycloalkyl includes 1-decalin, norbornyl, and adamant-(1- or 2-)yl.

"Cycloalkylaryl" means a fused aryl and cycloalkyl. Particular cycloalkylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkylaryl is bonded through any atom of the cycloalkyl moiety thereof capable of such bonding. Exemplary cycloalkylaryl includes 1,2,3,4-tetrahydro-naphthylene.

"Cycloalkylene" means a bivalent cycloalkyl group having about 4 to about 8 carbon atoms. Particular cycloalkylene includes about 5 to about 7 ring atoms; and such particular ring systems are also referred to as "lower". The points of binding on the cycloalkylene group include 1,1-, 1,2-, 1,3-, or 1,4- binding patterns, and where applicable the stereochemical relationship of the points of binding is either *cis* or *trans*. Exemplary monocyclic cycloalkylene includes (1,1-, 1,2-, or 1,3-)cyclohexylene and (1,1- or 1,2-)cyclopentylene.

"Cycloalkylheteroaryl" means a fused heteroaryl and cycloalkyl. Particular cycloalkylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A cycloalkylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the fused cycloalkylheteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a cycloalkylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the cycloalkylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary cycloalkylheteroaryl includes 5,6,7,8- tetrahydroquinoliny, 5,6,7,8-tetra-hydroisoquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaliny, 5,6,7,8- tetrahydroquinazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolyl.

"Cyclyl" means cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl.

"Dialkylamino" means (alkyl)₂-N-. Particular dialkylamino is (C₁-C₆alkyl)₂-N-. Exemplary dialkylamino groups include dimethylamino, diethylamino and methylethylamino.

"Halo" or "halogen" means fluoro, chloro, bromo, or iodo. Particular halo or halogen is fluoro or chloro.

"Haloalkoxy" means alkoxy substituted by one to three halo groups. Particular haloalkoxy are loweralkoxy substituted by one to three halogens. Most particular haloalkoxy are loweralkoxy substituted by one halogen.

"Haloalkyl" means alkyl substituted by one to three halo groups. Particular haloalkyl are loweralkyl substituted by one to three halogens. Most particular haloalkyl are loweralkyl substituted by one halogen.

"Heteroaroyl" means heteroaryl-CO-. Exemplary heteroaroyl includes thiophenoyl, nicotinoyl, pyrrol-2-ylcarbonyl, and pyridinoyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system of about 5 to about 14 carbon atoms, in which one or more of the carbon atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. Particular aromatic ring systems include about 5 to about 10 carbon atoms, and include 1 to 3 heteroatoms. More particular ring sizes of rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl may be a basic nitrogen atom and may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. When a heteroaryl is substituted by a hydroxy group, it also includes its corresponding tautomer. Exemplary heteroaryl includes pyrazinyl, thienyl, isothiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, furanyl, pyrrolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridine, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofuranyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, thienopyridyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl, imidazolyl, indolyl, indoliziny, isoxazolyl, isoquinoliny, isothiazolyl, oxadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinoliny, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, and triazolyl.

"Heteroarylalkyl" means heteroaryl-alkyl-. Particular heteroarylalkyl contains a (C₁-C₄)-alkyl moiety. Exemplary heteroarylalkyl includes tetrazol-5-ylmethyl.

"Heteroarylcycloalkenyl" means a fused heteroaryl and cycloalkenyl. Particular heteroarylcycloalkenyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroarylcycloalkenyl is bonded through any atom of the cycloalkenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl portion of the heteroarylcycloalkenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroarylcycloalkenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the heteroarylcycloalkenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary heteroarylcycloalkenyl includes 5,6-dihydroquinolyl, 5,6-dihydroisoquinolyl, 5,6-dihydroquinoxaliny, 5,6-dihydroquinazoliny, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5-di-hydrobenzoxazolyl.

"Heteroarylcyaloalkyl" means a fused heteroaryl and cycloalkyl. Particular heteroarylcyaloalkyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroarylcyaloalkyl is bonded through any atom of the cycloalkyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heteroaryl
 5 portion of the fused heteroarylcyaloalkyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroarylcyaloalkyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen atom of the heteroaryl portion of the heteroarylcyaloalkyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Exemplary heteroarylcyaloalkyl includes 5,6,7,8- tetrahydroquinolyl,
 5,6,7,8-tetra-hydroisoquinolyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalyl, 5,6,7,8- tetrahydroquinazolyl, 4,5,6,7-
 10 tetrahydro-1H-benzimidazolyl, and 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolyl

"Heteroarylheterocyclenyl" means a fused heteroaryl and heterocyclenyl. Particular heteroarylheterocyclenyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroarylheterocyclenyl is bonded
 15 through any atom of the heterocyclenyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heteroarylheterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heteroarylheterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heteroarylheterocyclenyl may also be optionally oxidized to
 20 the corresponding N-oxide, S- oxide or S,S-dioxide. Exemplary heteroarylheterocyclenyl includes 7,8-dihydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]-naphthyridinyl, 6,7-dihydro-3H -imidazo [4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,7 -naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naphthyridinyl, and 1,2-dihydro-2,6-naphthyridinyl.

"Heteroarylheterocyclyl" means a fused heteroaryl and heterocyclyl. Particular heteroarylheterocyclyl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heteroarylheterocyclyl is bonded through any atom of the heterocyclyl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclyl portion of the fused heteroarylheterocyclyl defines that at least a nitrogen,
 25 oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a fused heteroarylheterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclyl portion of the heteroarylheterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heteroarylheterocyclyl includes 2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]quinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz [b][1,7]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-
 35 tetrahydrobenz[b][1,6]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetra-hydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2 yl, 5,6,7,8-tetra-hydro[1,7]naphthyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaphthalenyl, 4,5,6,7- tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl,
 40 6,7-dihydro[5,8]diazanaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]-naphthyridinyl, 1,2,3,4-

tetrahydro[1,6]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naphthyridinyl, and 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naphthyridinyl.

"Heteroaryloxy" means heteroaryl-O-. Exemplary heteroaryloxy includes pyridyloxy.

5

"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic hydrocarbon ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, in which one or more of the carbon atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atoms, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. A particular non-aromatic ring system includes about 5 to about 10 carbon atoms, and 1 to 3 heteroatoms. More particular ring sizes of rings of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular ring sizes are also referred to as "lower". The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclenyl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclenyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary monocyclic azaheterocyclenyl includes 1,2,3,4-tetrahydrohydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidine, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolyl, and 2-pyrazolyl. Exemplary oxaheterocyclenyl includes 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, and fluorodihydro-furanyl. An exemplary multicyclic oxaheterocyclenyl is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Exemplary monocyclic thioheterocyclenyl includes dihydrothiophenyl and dihydrothiopyranyl.

10

15

20

"Heterocyclenylaryl" means a fused aryl and heterocyclenyl. Particular heterocyclenylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclenylaryl is bonded through any atom of the aryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclenyl portion of the fused heterocyclenylaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclenylaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl portion of the heterocyclenylaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclenylaryl include 3H-indolinyl, 1H-2-oxoquinolyl, 2H-1-oxoisoquinolyl, 1,2-dihydroquinolyl, 3,4-dihydroquinolyl, 1,2-dihydroisoquinolyl, and 3,4-dihydroisoquinolyl.

25

30

"Heterocyclenylheteroaryl" means a fused heteroaryl and heterocyclenyl. Particular

heterocyclenylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclenyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclenylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heterocyclenylheteroaryl define that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of an azaheterocyclenylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclenyl portion of the heterocyclenylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclenylheteroaryl includes 7,8-

35

40



dihydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]-naphthyridinyl, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,7-naphthyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naphthyridinyl and 1,2-dihydro-2,6-naphthyridinyl.

- 5 "Heterocyclyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system of about 3 to about 10 carbon atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is/are hetero element(s) other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur. A particular ring system contains about 5 to about 10 carbon atoms, and from 1 to 3 heteroatoms. Particular ring sizes of the ring system include about 5 to about 6 ring atoms; and such particular ring sizes are also referred to as "lower". The
10 designation of the aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl define that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present respectively as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclyl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary monocyclic heterocyclyl includes piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl,
15 THFyl, tetrahydrothiophenyl, and tetrahydrothiopyranyl.

- "Heterocyclylaryl" means a fused aryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylaryl is one wherein the aryl thereof is phenyl and the heterocyclyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclylaryl is bonded through any atom of the aryl moiety thereof capable of such bonding. The designation of the
20 aza, oxa or thio as a prefix before heterocyclyl portion of the heterocyclylaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclylaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl portion of the heterocyclylaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclylaryl includes indolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 1,2,3,4-
25 tetrahydroquinoline, 1H-2,3-dihydroisoindol-2-yl, and 2,3-dihydrobenz[f]isoindol-2-yl, and 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isoquinolin-2-yl.

- "Heterocyclylheteroaryl" means a fused heteroaryl and heterocyclyl. Particular heterocyclylheteroaryl is one wherein the heteroaryl thereof consists of about 5 to about 6 ring atoms and the heterocyclyl consists
30 of about 5 to about 6 ring atoms. A heterocyclylheteroaryl is bonded through any atom of the heteroaryl thereof capable of such bonding. The designation of the aza, oxa or thio as a prefix before the heteroaryl or heterocyclyl portion of the heterocyclylheteroaryl defines that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom is present, respectively, as a ring atom. The nitrogen atom of a heterocyclylheteroaryl may be a basic nitrogen atom. The nitrogen or sulfur atom of the heteroaryl or heterocyclyl portion of the
35 heterocyclylheteroaryl may also be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Exemplary heterocyclylheteroaryl includes 2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]quinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,7]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naphthyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetra-
40 hydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naphthyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naphthyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 2,3-

dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-l-oxa[4,6]diazanaphthalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 6,7-dihydro[5,8]diazanaphthalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,5]-naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naphthyridinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,8]naphthyridinyl, and 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naphthyridinyl.

5 "Multicyclic alkaryl" means a multicyclic ring system including at least one aromatic ring fused to at least one non-aromatic ring that may be saturated or unsaturated, and may also contain in the ring system one or more heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur. Exemplary multicyclic alkaryl includes arylcycloalkenyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclenyl, arylheterocyclyl, cycloalkenylaryl, cycloalkylaryl, 10 cycloalkenylheteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heteroarylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkyl, heteroarylheterocyclenyl, heteroarylheterocyclyl, heterocyclenylaryl, heterocyclenylheteroaryl, heterocyclylaryl, and heterocyclylheteroaryl. Particular multicyclic alkaryl groups are bicyclic rings that include one aromatic ring fused to one non-aromatic ring and that also may contain in the ring system one or more heteroatoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur.

15 "Patient" includes human and other mammals.

"Pharmaceutically acceptable salts" refers to the non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and base addition salts, of compounds of the present invention. These salts may be prepared *in situ* during the 20 final isolation and purification of the compounds or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. In some cases, the compounds themselves are capable of self-protonating basic sites on the molecule and forming an internal amphoteric salt.

25 Exemplary acid addition salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, methylene-bis- β -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, 30 p-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and laurylsulfonate salts. See, for example S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977) that is incorporated herein by reference. Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amine salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, 35 calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. A particular base addition salt is sodium salt or potassium salt. Suitable inorganic base addition salts are prepared from metal bases which include sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, calcium hydroxide, aluminum hydroxide, lithium hydroxide, magnesium hydroxide, and zinc hydroxide. Suitable amine base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and particularly include those 40 amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for medical use. Exemplary amine includes ammonia, ethylenediamine, N-methyl-glucamine, lysine,

arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chlorprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-aminomethane, tetramethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, ephenamine, dehydroabietylamine, N-ethylpiperidine, benzylamine, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and dicyclohexylamine.

"Solvate" means a physical association of a compound of the present invention with one or more solvent molecules. This physical association includes hydrogen bonding. In certain instances, the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and insoluble solvates. Particular solvates include hydrates, ethanolates, and methanolates.

Particular Embodiments of the Invention

One particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R¹ is phenyl, five or six membered heteroaryl, or (C₃-C₆)-cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provide that when R¹ is phenyl or six membered heteroaryl, then it is only optionally substituted at the ortho or meta position.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R¹ is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl or oxadiazolyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R¹ is phenyl or pyridyl, each of which is optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^1 is phenyl optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^1 is phenyl optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^1 is phenyl optionally substituted by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^1 is phenyl optionally substituted at the ortho or meta position by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^1 is 2-fluorophenyl or 3-fluorophenyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^2 is hydrogen, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^2 is methyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein L^1 is a bond, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein L^1 is (C₁-C₃)-alkylene, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35 Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein L^1 is -CH₂-, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:

40 acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6$ -, $R^7-C(=O)-NR^6$ -, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-, or alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,

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

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,

haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo

or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which

is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy,

carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, or $Y^1Y^2N-SO_2$ -, and

when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is also

optionally substituted by oxo,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^3 is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, oxodiazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl, benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

$R^3O-C(=O)-C(=N-OR^4)$ -, Y^1Y^2N -, $Y^1Y^2N-C(=O)$ -, $Y^1Y^2N-C(=O)-O$ -, $Y^1Y^2N-SO_2$ -,

$R^7-SO_2-NR^6$ -, $R^7-C(=O)-NR^6$ -, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -,

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

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo, haloalkyl,

alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, or

alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl,

or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which is

optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy,

alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, or $Y^1Y^2N-SO_2$ -, and

when R^3 is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-

benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^3 is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, oxodiazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl, benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl, indazolyl, benzimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is optionally substituted by:

nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or

alkyl optionally substituted by:

halo, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo, or heterocyclyl optionally substituted by Y^1Y^2N- , and

when R^3 is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-

benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo; and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^3 is phenyl optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-$, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo, haloalkyl,

alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl,

or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which is

optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^3 is phenyl optionally substituted by:

nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

-17-

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alkoxy, alkoxy carbonyl, alkylthio, alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or

alkyl optionally substituted by:

halo, carboxy, alkoxy carbonyl, aryl or heteroaryl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- ,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo, or

heterocyclyl optionally substituted by Y^1Y^2N- , and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein R^3 is phenyl optionally substituted by:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I) wherein:

R^3 is phenyl optionally substituted by:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular embodiment of the invention is a compound of formula (I), which is

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid benzylamide

2-Pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-yl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-yl]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-amide,

(R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ylmethyl)-phenyl]-amide,

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-acetylamino-pyridin-3-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylcarbamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-hydroxy-cyclohexyl)-amide,
 5 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
 {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid,
 {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methylsulfamoyl-benzylamide,
 10 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-dimethylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyridin-2-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide,
 15 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-sulfamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amide,
 20 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide,
 25 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide,
 2-(3,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(2,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(4-difluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(2-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 30 2-(3-pyridyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-ethylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-ethoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclopropylsulfamoyl-benzylamide,
 35 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-methoxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-methoxy-butylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclohexylsulfamoyl-benzylamide,
 40 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-
 benzylamide,

- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-
 5 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]-sulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylsulfamoyl]-
 10 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-
 15 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(5-dimethylamino-pentylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diisopropylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-
 benzylamide,
 20 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide,
 25 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 30 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzeneamide,
 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,4-dimethoxyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amide,
 35 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 4-Methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-morpholin-4-ylbenzylamide,
 40 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid methyl ester,
 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid,

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (benzofuran-5-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-carbamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 5 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethyl]-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 10 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-butyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-ethyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 {Phenyl-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-methyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide,
 15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-dimethanesulfamoyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide,
 2-(Phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-acetylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-oxo-piperiazine-1-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-sulfamoyl-ethyl)-amide,
 20 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-dimethylsulfamoyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
 4-Methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 25 2-Cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide,
 2-(3-Pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 30 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-methyl-oxazol-2-yl)-amide,
 Methoxyimino-{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfanyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide,
 2-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzothiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
 35 (R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylmethyl)-amide,
 5-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(2-amino-thiazol-4-yl)-phenyl]-amide,
 40 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
 amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-ethyl]-amide,
[3-({[2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

5 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-2-methyl-propylsulfamoyl)-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-hydroxy-butylsulfamoyl)-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylsulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-isobutylsulfamoyl-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

20 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide, or

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 The present invention also includes within its scope a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of the invention, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

30 Compounds of the present invention are PGDS inhibitors and thus, are useful for treating allergic and/or inflammatory disorders, particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Accordingly, another aspect of the invention herein is directed to a method of treating a patient suffering from allergic rhinitis and/or asthma comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of compound of formula (I).

References herein directed to treating should be understood to include prophylactic therapy to inhibit PGDS, as well as to treat an established acute or chronic or physiological conditions associated with PGDS to essentially cure a patient suffering therefrom, or ameliorate the physiological conditions associated therewith. Physiological conditions discussed herein include some, but not all, of the possible

clinical situations where an anti- allergic rhinitis and/or asthma treatment is warranted. Those experienced in this field are well aware of the circumstances requiring treatment.

In practice, the compound of the present invention may be administered in pharmaceutically acceptable dosage form to humans and other mammals by topical or systemic administration, including oral, inhalational, rectal, nasal, buccal, sublingual, vaginal, colonic, parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intrathecal and epidural), intracisternal and intraperitoneal. It will be appreciated that the particular route may vary with for example the physiological condition of the recipient.

"Pharmaceutically acceptable dosage forms" refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragées, powders, elixirs, syrups, liquid preparations, including suspensions, sprays, inhalants tablets, lozenges, emulsions, solutions, granules, capsules and suppositories, as well as liquid preparations for injections, including liposome preparations. Techniques and formulations generally may be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition.

A particular aspect of the invention provides for the compound of the invention to be administered in the form of a pharmaceutical composition.

Pharmaceutically acceptable carriers include at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coatings, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, emulsion stabilizing agents, suspending agents, isotonic agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, coloring agents, antibacterial agents, antifungal agents, other therapeutic agents, lubricating agents, adsorption delaying or promoting agents, and dispensing agents, depending on the nature of the mode of administration and dosage forms.

Exemplary suspending agents include ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances.

Exemplary antibacterial and antifungal agents for the prevention of the action of microorganisms include parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like.

Exemplary isotonic agents include sugars, sodium chloride, and the like.

Exemplary adsorption delaying agents to prolong absorption include aluminum monostearate and gelatin.

Exemplary adsorption promoting agents to enhance absorption include dimethyl sulfoxide and related analogs.

Exemplary diluents, solvents, vehicles, solubilizing agents, emulsifiers and emulsion stabilizers, include water, chloroform, sucrose, ethanol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, tetrahydrofurfuryl alcohol, benzyl benzoate, polyols, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, glycerol, polyethylene glycols, dimethylformamide, Tween® 60, Span® 60, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearate and sodium lauryl sulfate, fatty acid esters of sorbitan, vegetable oils (such as cottonseed oil, groundnut oil, olive oil, castor oil and sesame oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate, and the like, or suitable mixtures of these substances.

- 10 Exemplary excipients include lactose, milk sugar, sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate.

Exemplary disintegrating agents include starch, alginic acids and certain complex silicates.

- 15 Exemplary lubricants include magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, talc, as well as high molecular weight polyethylene glycols.

- The choice of pharmaceutical acceptable carrier is generally determined in accordance with the chemical properties of the active compound such as solubility, the particular mode of administration and the provisions to be observed in pharmaceutical practice.

- Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as a solid dosage form, such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, or as a powder or granules; as a liquid dosage form such as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid, or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

- "Solid dosage form" means the dosage form of the compound of the invention is solid form, for example capsules, tablets, pills, powders, dragées or granules. In such solid dosage forms, the compound of the invention is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or: (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol and silicic acid, (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol, (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates and sodium carbonate, (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate, (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite, (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, (j) opacifying agents, (k) buffering agents, and agents which release the compound of the invention in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Excipients such as lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and disintegrating agents such as starch, alginic acids and certain complex silicates combined with lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc may be used. A mixture of the powdered compounds moistened with an inert liquid diluent may be molded in a suitable machine to make molded tablets. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein.

Solid compositions may also be employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

If desired, and for more effective distribution, the compound can be microencapsulated in, or attached to, a slow release or targeted delivery systems such as a biocompatible, biodegradable polymer matrices (e.g., poly(D,L-lactide co-glycolide)), liposomes, and microspheres and subcutaneously or intramuscularly injected by a technique called subcutaneous or intramuscular depot to provide continuous slow release of the compound(s) for a period of 2 weeks or longer. The compounds may be sterilized, for example, by filtration through a bacteria-retaining filter, or by incorporating sterilizing agents in the form of sterile solid compositions that can be dissolved in sterile water, or some other sterile injectable medium immediately before use.

"Liquid dosage form" means the dose of the active compound to be administered to the patient is in liquid form, for example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs. In addition to the active compound, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such solvents, solubilizing agents and emulsifiers.

When aqueous suspensions are used they can contain emulsifying agents or agents which facilitate suspension.

Pharmaceutical compositions suitable for topical administration means formulations that are in a form suitable to be administered topically to a patient. The formulation may be presented as a topical ointment, salves, powders, sprays and inhalants, gels (water or alcohol based), creams, as is generally known in the art, or incorporated into a matrix base for application in a patch, which would allow a controlled release of compound through the transdermal barrier. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either a paraffinic or a water-miscible ointment base. Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. Formulations suitable for topical administration in the eye include eye drops wherein the active ingredient is dissolved or suspended in a suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredient. Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the active ingredient in a flavored basis,

usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the active ingredient in a suitable liquid carrier.

- 5 The oily phase of the emulsion pharmaceutical composition may be constituted from known ingredients, in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier (otherwise known as an emulgent), it desirably comprises a mixture of at least one emulsifier with a fat or an oil or with both a fat and an oil. In a particular embodiment, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier that acts as a stabilizer. Together, the emulsifier(s) with, or without, stabilizer(s) make up the emulsifying wax, and together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

- 15 If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, at least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxyl groups such as, propylene glycol, butane 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol and polyethylene glycol (including PEG 400) and mixtures thereof. The topical formulations may desirably include a compound that enhances absorption, or penetration of the active ingredient through the skin, or other affected areas.

- 20 The choice of suitable oils or fats for a composition is based on achieving the desired properties. Thus a cream should particularly be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters known as Crodamol CAP may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

- 30 Pharmaceutical compositions suitable for rectal or vaginal administrations mean formulations that are in a form suitable to be administered rectally or vaginally to a patient and containing at least one compound of the invention. Suppositories are a particular form for such formulations that can be prepared by mixing the compounds of this invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

- 35 Pharmaceutical composition administered by injection may be by transmuscular, intravenous, intraperitoneal, and/or subcutaneous injection. The compositions of the present invention are formulated in liquid solutions, in particular in physiologically compatible buffers such as Hank's solution or Ringer's solution. In addition, the compositions may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms are also included. The formulations are sterile and include emulsions, suspensions, aqueous and non-aqueous injection solutions, which may contain suspending agents and thickening agents and anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic, and have a suitably adjusted pH, with the blood of the intended recipient.

Pharmaceutical composition of the present invention suitable for nasal or inhalational administration means compositions that are in a form suitable to be administered nasally or by inhalation to a patient. The composition may contain a carrier, in a powder form, having a particle size for example in the range 1 to 500 microns (including particle sizes in a range between 20 and 500 microns in increments of 5 microns such as 30 microns, 35 microns, etc.). Suitable compositions wherein the carrier is a liquid, for administration as for example a nasal spray or as nasal drops, include aqueous or oily solutions of the active ingredient. Compositions suitable for aerosol administration may be prepared according to conventional methods and may be delivered with other therapeutic agents. Inhalational therapy is readily administered by metered dose inhalers or any suitable dry powder inhaler, such as the Eclipse, Spinhaler®, or Ultrahaler® as described in patent application WO2004/026380, and US Patent No. 5,176,132.

Actual dosage levels of active ingredient(s) in the compositions of the invention may be varied so as to obtain an amount of active ingredient(s) that is (are) effective to obtain a desired therapeutic response for a particular composition and method of administration for a patient. A selected dosage level for any particular patient therefore depends upon a variety of factors including the desired therapeutic effect, on the route of administration, on the desired duration of treatment, the etiology and severity of the disease, the patient's condition, weight, sex, diet and age, the type and potency of each active ingredient, rates of absorption, metabolism and/or excretion and other factors.

Total daily dose of the compound of this invention administered to a patient in single or divided doses may be in amounts, for example, of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight daily and particularly 0.01 to 10 mg/kg/day. For example, in an adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, particularly about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, particularly 0.1 to 70, more especially 0.5 to 10, mg/kg body weight per day by oral administration, and from about 0.01 to about 50, particularly 0.01 to 10, mg/kg body weight per day by intravenous administration. The percentage of active ingredient in a composition may be varied, though it should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Dosage unit compositions may contain such amounts or such submultiples thereof as may be used to make up the daily dose. Obviously, several unit dosage forms may be administered at about the same time. A dosage may be administered as frequently as necessary in order to obtain the desired therapeutic effect. Some patients may respond rapidly to a higher or lower dose and may find much lower maintenance doses adequate. For other patients, it may be necessary to have long-term treatments at the rate of 1 to 4 doses per day, in accordance with the physiological requirements of each particular patient. It goes without saying that, for other patients, it will be necessary to prescribe not more than one or two doses per day.

The formulations can be prepared in unit dosage form by any of the methods well known in the art of pharmacy. Such methods include the step of bringing into association the pharmaceutically active ingredient with the carrier that constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations

are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

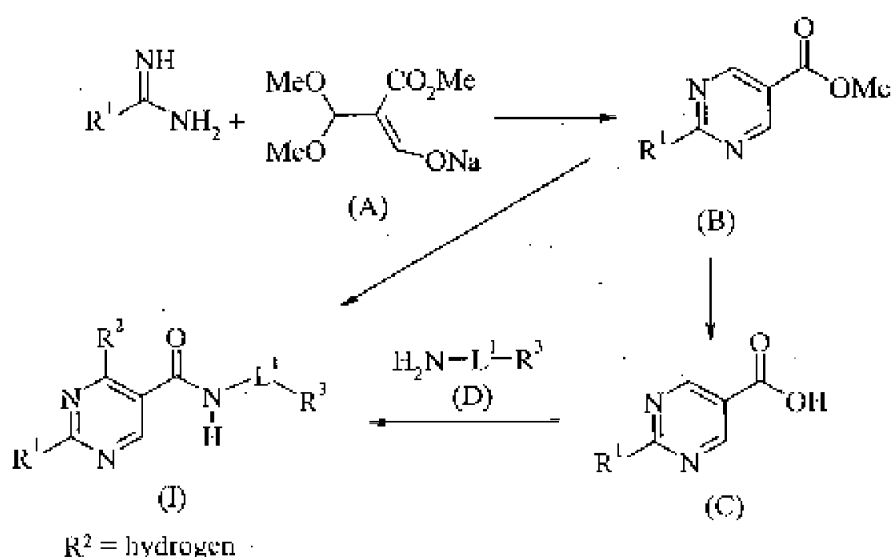
The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials with elastomeric stoppers, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Compounds of the invention may be prepared by the application or adaptation of known methods, by which is meant methods used heretofore or described in the literature, for example those described by R.C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

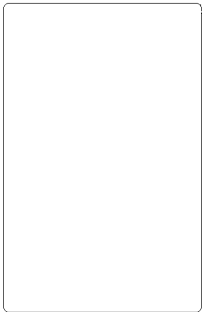
In the reactions described hereinafter it may be necessary to protect reactive functional groups, for example hydroxy, amino, imino, thio or carboxy groups, where these are desired in the final product, to avoid their unwanted participation in the reactions. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice, for examples see T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

A compound of formula (I), wherein R^2 is hydrogen, may be prepared, as shown in Scheme I below, by reacting an amidine compound, wherein R^1 is as defined herein, with a reagent of formula (A) to form a compound of formula (B), which directly or via its hydrolyzed product of formula (C), is coupled with an amine of formula (D), wherein L^1 and R^3 are as defined herein.

Scheme I



A compound of formula (I), wherein R^2 is (C_1-C_4) -alkyl, may be prepared, as shown in Scheme II below, by reacting an amidine compound, wherein R^1 is as defined herein, with a reagent of formula (E) to form



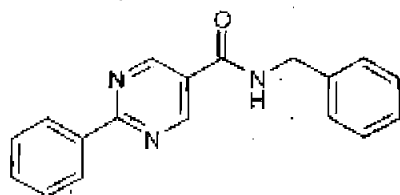
are indicated in parts per million (ppm) with reference to tetramethylsilane (TMS) as the internal standard.

As used in the examples and preparations that follow, as well as the rest of the application, the terms used therein shall have the meanings indicated: "kg" refers to kilograms, "g" refers to grams, "mg" refers to milligrams, "µg" refers to micrograms, "mol" refers to moles, "mmol" refers to millimoles, "M" refers to molar, "mM" refers to millimolar, "µM" refers to micromolar, "nM" refers to nanomolar, "L" refers to liters, "mL" or "ml" refers to milliliters, "µL" refers to microliters, "°C" refers to degrees Celsius, "mp" or "m.p." refers to melting point, "bp" or "b.p." refers to boiling point, "mm of Hg" refers to pressure in millimeters of mercury, "cm" refers to centimeters, "nm" refers to nanometers, "abs." refers to absolute, "conc." refers to concentrated, "c" refers to concentration in g/mL, "rt" refers to room temperature, "TLC" refers to thin layer chromatography, "HPLC" refers to high performance liquid chromatography, "i.p." refers to intraperitoneally, "i.v." refers to intravenously, "s" = singlet, "d" = doublet, "t" = triplet, "q" = quartet, "m" = multiplet, "dd" = doublet of doublets, "br" = broad, "LC" = liquid chromatograph, "MS" = mass spectrograph, "ESI/MS" = electrospray ionization/mass spectrograph, "R_t" = retention time, "M" = molecular ion, "PSI" = pounds per square inch, "DMSO" = dimethyl sulfoxide, "DMF" = N,N-dimethylformamide, "DCM" = dichloromethane, "HCl" = hydrochloric acid, "SPA" = Scintillation Proximity Assay, "EtOAc" = ethyl acetate, "PBS" = Phosphate Buffered Saline, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahertz, "MeOH" = methanol, "N" = normality, "THF" = tetrahydrofuran, "min" = minute(s), "N₂" = nitrogen gas, "MeCN" or "CH₃CN" = acetonitrile, "Et₂O" = ethyl ether, "TFA" = trifluoroacetic acid, "~" = approximately, "MgSO₄" = magnesium sulfate, "Na₂SO₄" = sodium sulfate, "NaHCO₃" = sodium bicarbonate, "Na₂CO₃" = sodium carbonate, "MCPBA" = 3-Chloroperoxybenzoic acid, "NMP" = N-methylpyrrolidone, "PS-DCC" = polymer supported-dicyclohexylcarbodiimide, "LiOH" = Lithium hydroxide, "PS-trisamine" = polymer supported-trisamine, "PGH2" = prostaglandin H2, "PGD2" = prostaglandin D2, "PGE2" = prostaglandin E2, "hPGDS" = Hematopoietic PGD2 Synthase, "GSH" = glutathione (reduced), "EIA" = Enzyme immunoassay, "KH₂PO₄" = potassium phosphate, monobasic, "K₂HPO₄" = potassium phosphate, dibasic, "FeCl₂" = ferrous chloride, "MOX" = methoxylamine; "EtOH" = ethanol.

EXAMPLES

Example 1:

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid benzylamide



Step 1: A 250 mL, three-neck, round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a reflux condenser is purged with N₂. The flask is charged sequentially with methyl 3,3-dimethoxypropionate (5.22 g, 35.3 mmol), anhydrous 1,2-dimethoxyethane (25 mL), anhydrous methyl formate (5 mL), 60%

sodium hydride (1.7 g, 42.5 mmol), and the mixture warmed to 40 – 50°C until evolution of hydrogen gas stops. The reaction mixture is cooled in an ice/water bath and slowly allowed to reach room temperature overnight with stirring. Anhydrous ether (25 mL) is added, and the resulting suspension is filtered under N₂, washed with anhydrous ether (10 mL), and vacuum dried for 2 hours to yield sodium salt of 2-dimethoxymethyl-3-hydroxy-acrylicacid methyl ester (3.51 g, 50%) as a powder. ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.33 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). (see: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722.)

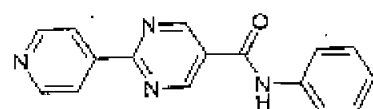
Step 2: To a solution of benzamidine hydrochloride hydrate (2 mmol) in anhydrous DMF (4 mL) is added sodium salt of 2-dimethoxymethyl-3-hydroxy-acrylicacid methyl ester (0.46 g, 2.32 mmol) and the reaction mixture heated at 100°C under N₂ for 1 hour. The reaction is cooled to room temperature and water (15 mL) is added. After addition of water, immediate precipitation of the product is observed. The solids are collected by filtration, washed with water (2.5 mL) and vacuum dried to yield 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.32 g, 74%). (see: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722.)

Step 3: A solution of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (3.15 g) and LiOH (0.71 g) in a mixture of MeOH, THF and water (1:1:1 in volume, 120 mL) is stirred at room temperature overnight. MeOH and THF are evaporated off to give an aqueous solution. The aqueous solution is acidified with 5% hydrochloric acid to adjust pH to between 2.5 and 3. The precipitate is filtered off and washed with water, dried *in vacuo* to yield 2.94 g (~100%) of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid as a solid. MS: 201 (M+H).

Step 4: A mixture of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, (80 mg), 1-hydroxybenzotriazole (92 mg) and polymer supported-carbodiimide (640 mg, 1.25 mmol/g) in 8 mL of DCM is shaken at room temperature for 30 min and benzylamine (43 mg) is added. After shaking at room temperature for 1.5 days, PS-trisamine (295 mg, 4.08 mmol/g) is added. The mixture is continually shaken at room temperature for 16 hours. The solid is filtered and washed with DCM. The filtrate is concentrated to yield of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid benzylamide (98 mg, 85%) as a solid. MS: 290 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃): 9.17 (s, 2H), 8.50 (d, 2H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 5H), 6.54 (broad, H), 4.69-4.71 (d, 2H); IC₅₀ = 10 nM.

Example 2

2-Pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide



Step 1: To a solution of isonicotinamide hydrochloride (1 g, 6.35 mmol) in anhydrous DMF (12 mL) is added sodium salt of 2-dimethoxymethyl-3-hydroxy-acrylicacid methyl ester (1.46 g, 7.36 mmol) and the reaction mixture is heated at 100°C under nitrogen for 1h. The reaction is cooled to room temperature and water (48 mL) is added. The precipitate is collected by filtration, washed with water and vacuum dried to

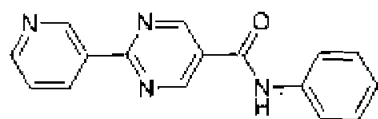
afford 2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (1.2 g, 88%). MS: 216 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.00 (s, 3H), 8.44 (d, 2H), 8.73 (d, 2H), 9.38 (s, 2H).

Step 2. A solution of 2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (1.11 g, 5.18 mmol), and aqueous LiOH (1 M, 5.18 mL) in MeOH (7.25 mL) is stirred at room temperature overnight. MeOH is removed *in vacuo*, and the aqueous solution is treated with 3 N HCl to adjust the pH to between 2 and 3. The solid is filtered off and washed with water and dried in vacuum to yield 2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1 g, 96%) as a solid. MS: 202 (M+H).

Step 3. A mixture of 2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (100 mg, 0.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (76.1 mg, 0.56 mmol) and PS-DCC (539 mg, 1.25 mmol/g, 0.66 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature for 15 min, and aniline (31 mg, 0.33 mmol) is added. After shaking at room temperature for 18 hours, PS-trisamine (398 mg, 3.75 mmol/g, 1.49 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with DCM. The filtrate is concentrated to yield 2-pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (15 mg, 16%) as solid. MS: 277 (M+H).

Example 3

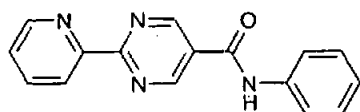
2-Pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide



Step 1. To a solution of nicotinamide hydrochloride (1 g, 6.35 mmol) in anhydrous DMF (12 mL) is added sodium salt of 2-dimethoxymethyl-3-hydroxy-acrylic acid methyl ester (1.46 g, 7.36 mmol) and the reaction mixture is heated at 100°C under N₂ for 3 hours. After this time the reaction is cooled to room temperature and water (48 mL) is added. The precipitate is collected by filtration, washed with water and vacuum dried to afford 2-pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.7 g, 51%). MS: 216 (M+H).

Step 2. A solution of 2-pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.73 g, 3.32 mmol) and 1M aqueous LiOH (3.32 mL) in MeOH (5 mL) is stirred at room temperature overnight. The MeOH is removed *in vacuo*, and the aqueous solution is treated with 3 N HCl to adjust the pH ~ 2-3. The solid is filtered off and washed with water and dried in vacuum to yield 2-pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.2 g, 30%) as a solid. MS: 202 (M+H).

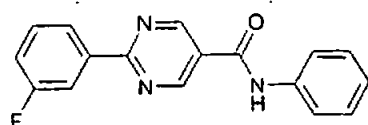
Step 3. A mixture of 2-pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (110 mg, 0.55 mmol) 1-hydroxybenzotriazole (83.5 mg, 0.62 mmol) and PS-DCC (568 mg, 1.28 mmol/g, 0.73 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature for 15 min, and aniline (34 mg, 0.36 mmol) is added. After shaking at room temperature for 18 hours, PS-trisamine (436 mg, 3.75 mmol/g, 1.64 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with DCM. The filtrate is concentrated to yield 2-pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (41.2 mg, 41%) as a solid. MS: 277 (M+H).

Example 42-Pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide

- 5 A mixture of 2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid (100 mg, 0.5 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2), 1-hydroxybenzotriazole (76.1 mg, 0.56 mmol) and PS-DCC (518 mg, 1.28 mmol/g, 0.66 mmol) in 8 mL of DMF is shaken at room temperature for 15 minutes, and aniline (31 mg, 0.33 mmol) is added. After shaking at room temperature for 18 hours, PS-trisamine (400 mg, 3.75 mmol/g, 1.5 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room
- 10 temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with DCM. The filtrate is concentrated to yield 2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (21 mg, 23%) as a solid. MS: 277 (M+H).

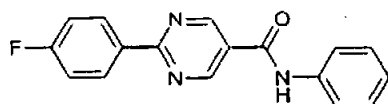
Example 5

- 15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide

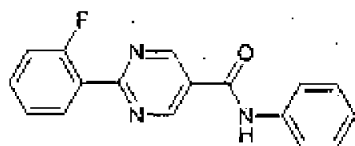


- A mixture of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (107 mg, 0.49 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2), 1-hydroxybenzotriazole (75 mg, 0.56 mmol) and PS-DCC (511 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature
- 20 for 15 min. Aniline (30.4 mg, 0.33 mmol) is added. The mixture is shaken at room temperature for 18 hours. PS-trisamine (392 mg, 3.75 mmol/g, 1.47 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with EtOAc. The filtrate is concentrated to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide as a solid in quantitative yield. MS: 294 (M+H).

25

Example 62-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide

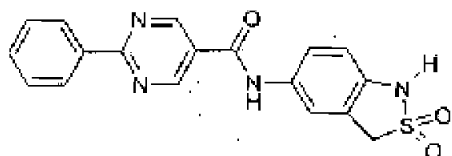
- A mixture of 2-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (107 mg, 0.49 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2), 1-hydroxybenzotriazole (75 mg, 0.56 mmol) and PS-DCC (511 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature
- 30 for 15 min. Aniline (30.4 mg, 0.33 mmol) is added. The mixture is shaken at room temperature for 18 hours. PS-trisamine (392 mg, 3.75 mmol/g, 1.47 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with EtOAc. The filtrate is concentrated
- 35 to afford 2-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (83.4 mg, 86%) as a solid. MS: 294 (M+H).

Example 72-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide

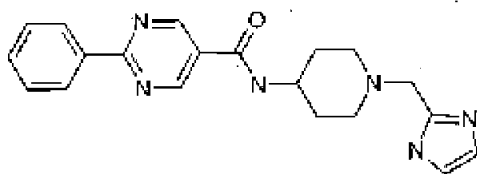
- 5 A mixture of 2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (105 mg, 0.48 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2), 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.54 mmol) and PS-DCC (501 mg, 1.28 mmol/g, 0.64 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature for 15 min. Aniline (29.9 mg, 0.32 mmol) is added. The mixture is shaken at room temperature for 18 hours. PS-trisamine (385 mg, 3.75 mmol/g, 1.44 mmol) is added and the mixture is continually shaken at
- 10 room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with EtOAc. The filtrate is concentrated to afford 2-(2-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (60 mg, 63%) as a solid. MS: 294 (M+H).

Example 8

- 15 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-yl)-amide



- A mixture of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (60 mg, 0.3 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (69 mg, 0.51 mmol), and PS-DCC (469 mg, 1.21 mmol/g, 0.6 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room
- 20 temperature for 60 min. 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine (55 mg, 0.3 mmol) is added. The mixture is shaken at room temperature for 2 days. PS-trisamine (221 mg, 4.08 mmol/g, 0.9 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with MeOH. The filtrate is concentrated to yield 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-yl)-amide (57 mg) as a solid.
- 25 MS: 367 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.58 (s, 2H), 6.86 (d, H), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.76 (s, H), 8.46 (t, 2H), 9.33 (d, 2H), 10.41 (broad, H), 10.54 (s, H); IC₅₀ = 2.5 nM.

Example 92-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-amide

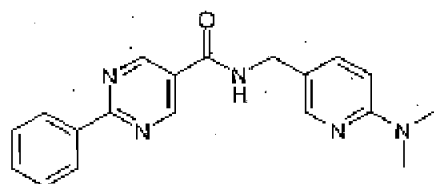
30

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-ylamine for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [1-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-amide (74

mg) as a solid. MS: 363 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-1.89 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.14 (m, H), 4.66 (s, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.80 (s, 2H), 8.44 (m, 2H), 8.69 (d, H), 9.23 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

5 Example 10

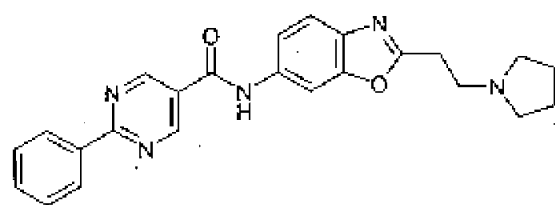
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-amide



10 Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-amide as a solid. MS: 334 (M+H).

Example 11

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-yl]-amide



15 Step 1: A solution of 2-methyl-6-nitro-benzoxazole (30 mmol), dimethyl formamide dimethyl acetal (60 mmol) and pyrrolidine (60 mmol) in DMF (45 mL) is stirred at 100°C for 16 hours. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc, washed with water and brine, dried (Na₂SO₄) and filtered. The filtrate is concentrated. The residue is washed with cooled EtOAc to afford 6-nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-vinyl)-benzooxazole as a solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.80-2.25 (broad, 4H), 3.10-3.80 (broad, 4H), 5.06 (d, H), 7.44 (d, H), 7.96 (d, H), 8.21 (m, 2H).

25 Step 2: A solution of 6-nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-vinyl)-benzooxazole (8.5 mmol) and palladium/carbon (10%) (0.85 mmol) in ethanol (100 mL) is hydrogenated with the pressure of 50 psi at room temperature for 18 hours. The mixture is filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford 2-(2-pyrrolidin-1-yl-vinyl)-benzooxazol-6-ylamine as a solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (m, 4H), 3.2 (broad, 4H), 3.65 (broad, 2H), 4.92 (d, H), 6.49 (d, H), 6.64 (d, H), 7.19 (d, H), 7.60 (d, H).

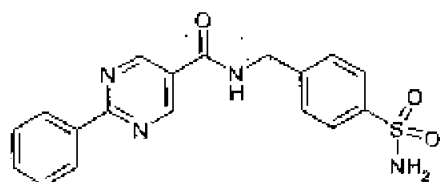
30 Step 3: To a solution of 2-(2-pyrrolidin-1-yl-vinyl)-benzooxazol-6-ylamine (3.2 mmol) in MeOH (40 mL) is added sodium cyanoborohydride (6.4 mmol) at room temperature. The reaction mixture is heated to reflux for 18 hours. The mixture is concentrated and the residue is dissolved in DCM. The solution is washed with water and brine, and dried (MgSO₄). A small amount of activated carbon is added to the solution, and the mixture is filtered. The filtrate is concentrated to afford 2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-

benzooxazol-6-ylamine as a solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.79 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 3.00-3.18 (m, 4H), 4.78 (broad, 2H), 6.68 (q, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Step 4: Following procedures similar to those of Example 8, but substituting 2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-ylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-yl]-amide as a solid. MS: 414 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.70 (broad, 4H), 2.44-2.78 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 6H), 7.55-7.75 (m, 5H), 8.27 (s, 1H), 8.5 (q, 2H), 8.38 (s, 2H), 10.8 (s, 1H); IC_{50} = 18 nM.

Example 12

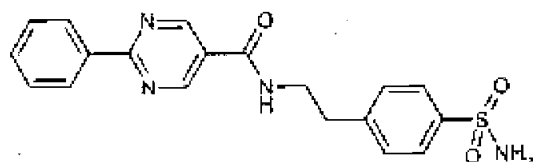
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide



Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-aminomethyl-benzenesulfonamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 369 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.60 (d, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.54-7.64 (m, 5H), 7.78 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.46 (t, 1H).

Example 13

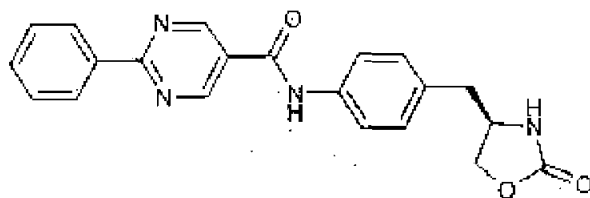
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-amide



Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-(2-amino-ethyl)-benzenesulfonamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-amide as a solid. MS: 383 (M+H).

Example 14

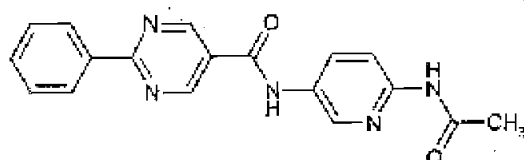
(R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ylmethyl)-phenyl]-amide



Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-(4-amino-benzyl)-oxazolidin-2-one (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared (R)-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ylmethyl)-phenyl]-amide as a solid. MS: 375 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85-2.94 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 2H), 4.36 (m, H), 7.30 (d, 2H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.44-8.56 (m, 2H), 9.23 (d, 2H).

Example 15

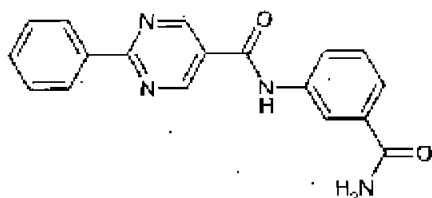
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-acetyl-amino-pyridin-3-yl)-amide



Following procedures similar to those of Example 8 but substituting N-(5-amino-pyridin-2-yl)-acetamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-acetyl-amino-pyridin-3-yl)-amide as a solid. MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09(s, 3H), 7.47-7.66 (m, 3H), 8.09 (s, 2H), 8.40-8.53 (m, 2H), 8.72 (s, H), 9.36 (s, 2H), 10.29 (s, N-H), 10.70 (s, N-H).

Example 16

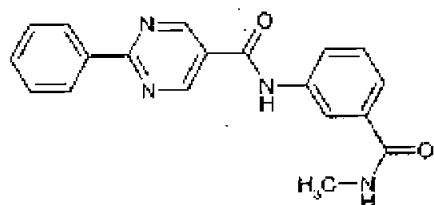
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)-amide



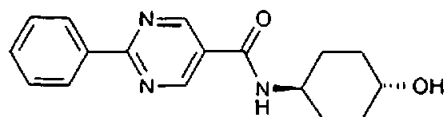
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3-amino-benzamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)-amide as a solid. MS: 319 (M+H).

Example 17

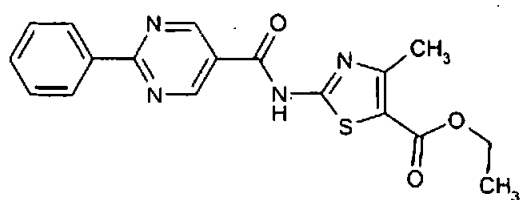
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylcarbamoyl-phenyl)-amide



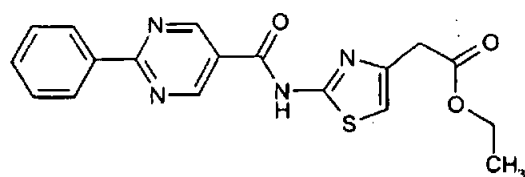
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3-amino-N-methyl-benzamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylcarbamoyl-phenyl)-amide as a solid. MS: 333 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.79 (d, 3H), 7.47 (t, H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.23 (s, H), 8.37-8.54 (m, 3H), 9.37 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

Example 18**2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-hydroxy-cyclohexyl)-amide**

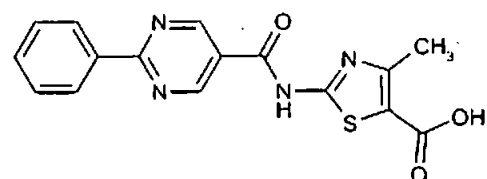
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-amino-cyclohexanol (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-hydroxy-cyclohexyl)-amide as a solid. MS: 298 (M+H).

Example 19**4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester**

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-amino-4-methyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester as a solid. MS: 369 (M+H).

Example 20**{2-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester**

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting (2-amino-thiazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester as a solid. MS: 369 (M+H).

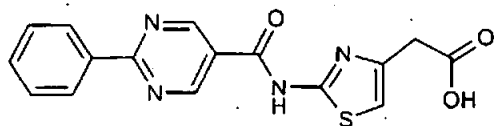
Example 21**4-Methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid**

A mixture of 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester (0.15 mmol) and 10% aqueous NaOH solution (4 mL) in THF (10 mL) is stirred at 60°C for 18 hours. THF is evaporated and the residue is acidified with 5% hydrochloric acid to pH ~ 2.0-2.5. The precipitate

is filtered and dried to afford 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid as a solid. MS: 341 (M+H).

Example 22

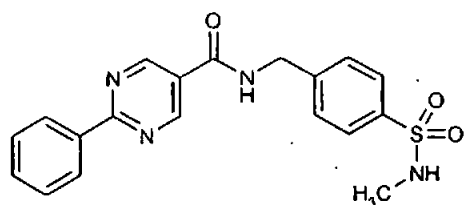
5 {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid



Following procedures similar to those of Example 21 but substituting {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester for 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester, there is prepared {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid as a solid. MS: 341 (M+H).

Example 23

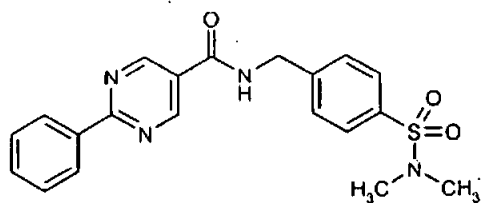
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methylsulfamoyl-benzylamide



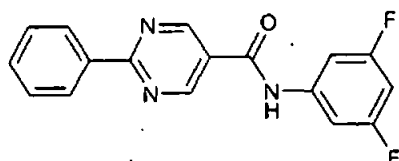
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3-aminomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride (1.5 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.36 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (m, 2H), 9.25 (s, 2H).

Example 24

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-dimethylsulfamoyl-benzylamide



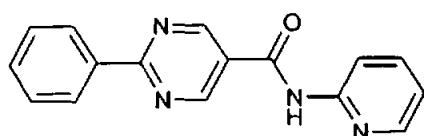
A mixture of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid sulfamoyl-benzylamide (Example 12, 0.3 mmol), iodomethane (0.3 mmol) and potassium carbonate (0.9 mmol) in DMF (8 mL) is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is concentrated *in vacuo* and the residue is dissolved in EtOAc (30 mL). The resulting solution is washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue is purified by column chromatography eluting with 5-10% EtOAc in DCM to afford 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-dimethylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 397 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.70 (s, 6H), 4.74 (s, 2H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.43-8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 2H).

Example 252-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide

- 5 Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3,5-difluoroaniline (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide as a solid. MS: 312 (M+H).

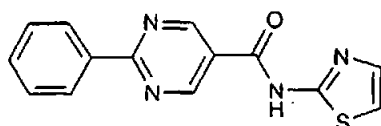
Example 26

10 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyridin-2-ylamide

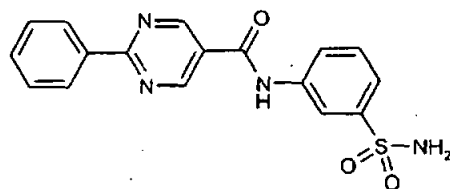


Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-aminopyridine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyridin-2-ylamide as a solid. MS: 277 (M+H).

15

Example 272-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

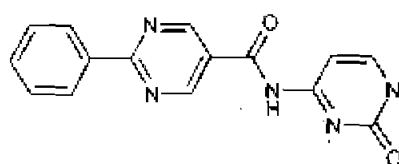
- 20 Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-aminothiazole (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide as a solid. MS: 283 (M+H).

Example 282-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide

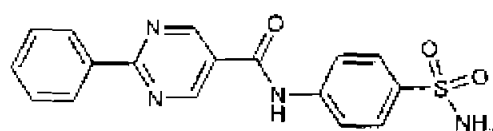
25

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3-amino-benzenesulfonamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide as a solid. MS: 355 (M+H).

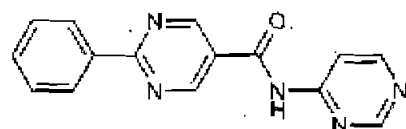
30 Example 29

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-yl)-amide

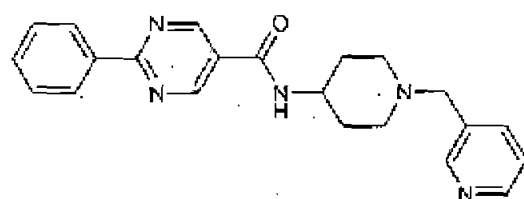
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-amino-1H-pyrimidin-2-one (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl)-amide as a solid. MS: 294 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.17 (bs, N-H), 7.47-7.68 (m, 4H), 7.90 (d, 1H), 8.46 (d, 2H), 9.35 (s, 2H), 11.65 (bs, N-H); IC₅₀ = 15 nM.

Example 302-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-sulfamoyl-phenyl)-amide

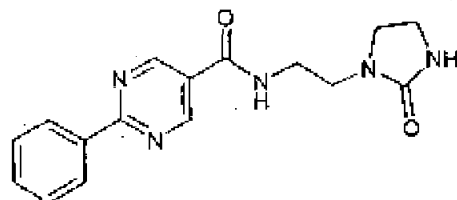
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-amino-benzenesulfonamide (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-sulfamoyl-phenyl)-amide as a solid. MS: 355 (M+H). IC₅₀ = 5 nM.

Example 312-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide

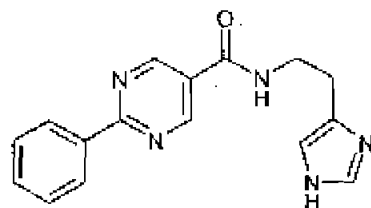
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-aminopyrimidine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide as a solid. MS: 278 (M+H);

Example 322-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-amide

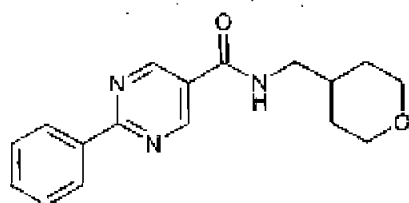
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-ylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-amide as a solid. MS: 374 (M+H).

Example 332-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 1-(2-amino-ethyl)-imidazolidin-2-one (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amide as a solid. MS: 312 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.47-3.58 (m, 4H), 4.60-4.73 (m, 4H), 4.52 (s, N-H), 7.46-7.57 (m, 3H), 8.02 (bs, N-H), 8.53 (m, 2H), 9.24 (s, 2H); IC₅₀ = 32 nM.

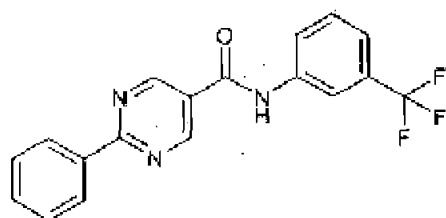
Example 342-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amide as a solid; MS: 294 (M+H); IC₅₀ = 35 nM.

Example 352-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting (tetrahydro-pyran-4-yl)-methylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide as a solid. MS: 298 (M+H).

Example 362-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide

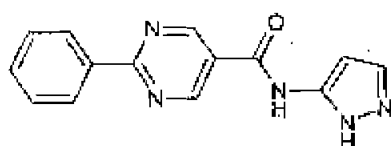


Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3-trifluoromethyl-aniline (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide as a solid. MS: 344 (M+H).

5

Example 37

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide

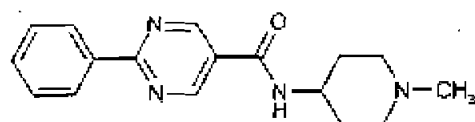


Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2H-pyrazol-3-ylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide as a solid. MS: 266 (M+H).

10

Example 38

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide



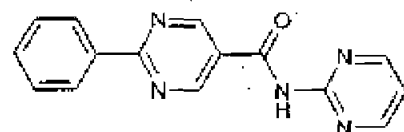
15

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 1-methyl-piperidin-4-ylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide as a solid. MS: 297 (M+H); IC₅₀ = 96 nM.

20

Example 39

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide



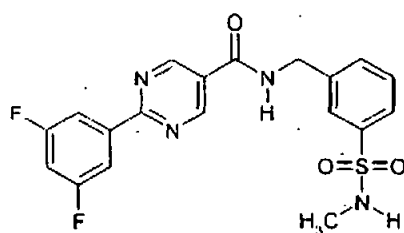
Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-aminopyrimidine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide as a solid. MS: 278 (M+H).

25

Example 40

2-(3,5-Difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide

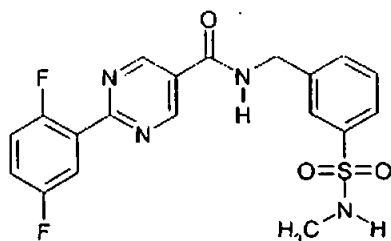
-43-



A mixture of 2-(3,5-difluorophenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (118 mg, 0.5 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate (190 mg, 0.5 mmol) in dry DMF (5 mL) is treated with diisopropylethylamine (0.09 mL) and stirred at room temperature for 30 min. A solution of 3-methylsulfamoylbenzylamine (150 mg, 0.75 mmol) in dry DMF (1 mL) is added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and the residue is partitioned between EtOAc and water. The organic phase is separated and washed with saturated NaHCO₃, water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 30% EtOAc in DCM to afford 2-(3,5-difluorophenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (125 mg, 62%) as a solid. MS: 419 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.41(d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.75 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H); IC₅₀ = 49 nM.

Example 41

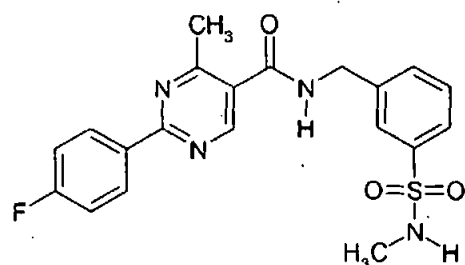
2-(2,5-Difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide



A mixture of 2-(2,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (118 mg, 0.5mmol, prepared according to the general procedure described in Example 2, steps 1 and 2), and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate (190 mg, 0.5 mmol) in dry DMF (5 mL) is treated with 0.09 mL of diisopropylethylamine and stirred at room temperature for 30minutes. A solution of 3-methylsulfamoylbenzylamine (150 mg, 0.75 mmol) in dry DMF (1 mL) is added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and the residue partitioned between EtOAc and saturated NaHCO₃. The organic phase is separated and washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 20% EtOAc in DCM to afford 2-(2,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (135 mg, 65%) as a solid: MS: 419 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.78 (m, 5H), 7.89 (s, 1H) 7.90 (t, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H).

Example 42

2-(4-Fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide



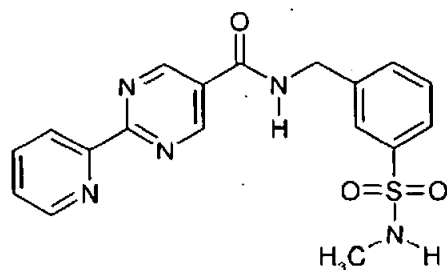
Step 1: 4-Fluorobenzamidine hydrochloride (1.25 g, 7.16 mmol) is added to a solution of sodium metal (0.17 g, 7.39 mmol) in dry ethanol (25 mL) and stirred at room temperature for 20 min. Ethyl-2-acetyl-3-(dimethylamino)acrylate (1.35 g, 7.16 mmol) is added. The mixture is heated to reflux for 3 hours. The solvent is removed *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford ethyl-2-(4-fluorophenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylate (1.65 g, 87%) as a solid. MS: 261 (M+H) 261.

Step 2: A solution of ethyl-2-(4-fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylate (1.65 g, 6.35 mmol) in MeOH (75mL) is treated with 2 N aqueous sodium hydroxide (10 mL) and heated to reflux for 30 min. MeOH is removed *in vacuo* and the residue is diluted with water (50 mL). The solution is adjusted to pH ~ 2 with 2 M hydrochloric acid. The precipitated is collected by filtration, washed with water and vacuum dried to afford 2-(4-fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid (1.3 g, 88%) as a solid. MS: 233 (M+H).

Step 3: A mixture of 2-(4-fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid (232 mg, 1 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate (380 mg 1 mmol) in dry DMF (12 mL) is treated with diisopropylethylamine (0.18 mL) and stirred at room temperature for 30 min. A solution of 3-methylsulfamoylbenzylamine (300 mg, 1.5 mmol) in dry DMF (1.5 mL) is added and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and the residue is partitioned between EtOAc and water. The organic phase is separated, washed with saturated NaHCO₃, water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 60% EtOAc in heptane to afford 2-(4-fluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (210 mg, 52%) as a solid. MS: 415 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.37-7.40 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.45-8.50 (dd, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.30 (t, 1H).

Example 43

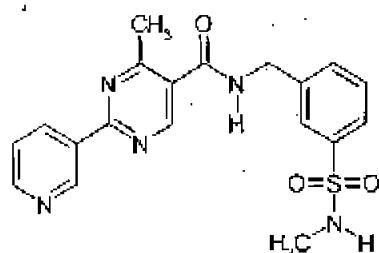
2-(2-Pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide



Following procedures similar to those of Example 40 but substituting 2-(2-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid hydrochloride for 2-(3,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid there is prepared 2-(2-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (183 mg, 48%) as a solid. MS: 384 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.42 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.51-7.70 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00-8.07 (t, 1H), 8.44-8.50 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.55 (t, 1H).

Example 44

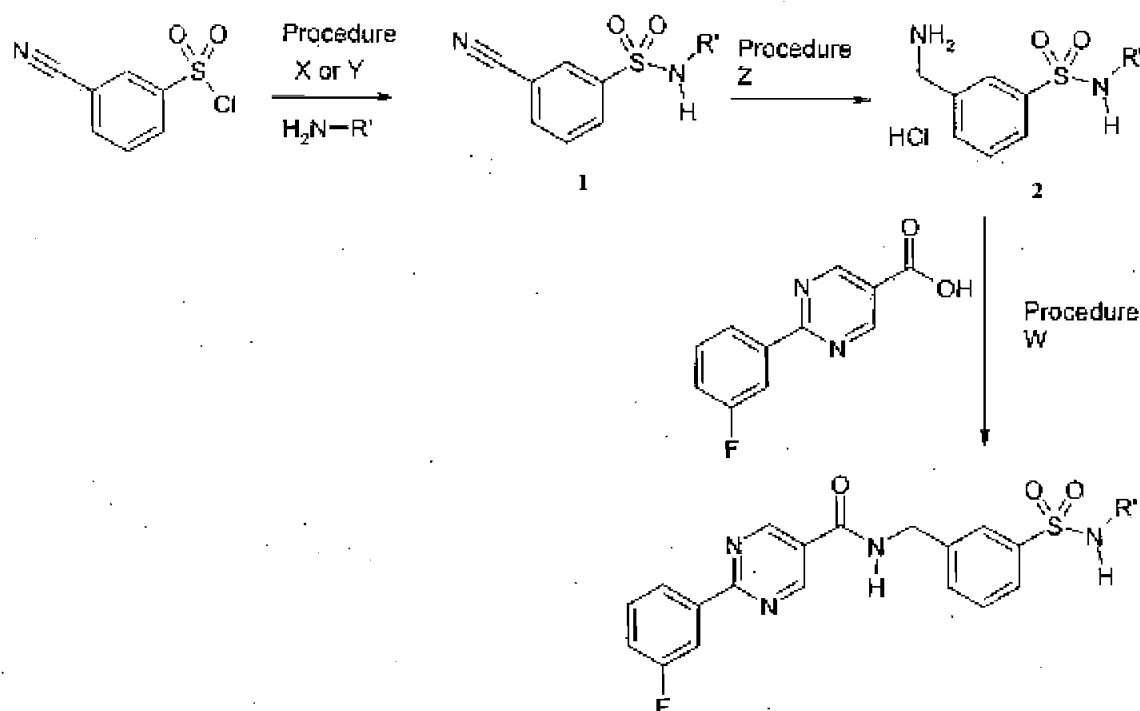
2-(3-Pyridyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide



- 10 A mixture of 2-(3-pyridyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid (215 mg, 1 mmol, prepared according to the general procedure described in Example 42, steps 1 and 2) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate (380 mg, 1 mmol) in dry DMF (12 mL) is treated with of diisopropylethylamine (0.18 mL) and stirred at room temperature for 30 min. 3-Methylsulfamoylbenzylamine hydrochloride (355 mg, 1.5 mmol) is added and the mixture is stirred at
- 15 room temperature for 24 hours. The solvent is removed and the residue partitioned between EtOAc and saturated NaHCO₃. The organic phase is separated, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 2% MeOH in EtOAc to afford 2-(3-pyridyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic-acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide (180 mg, 45%) as a solid. MS: 398 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.43 (s, 3H), 2.65 (s, 3H),
- 20 4.60 (d, 2H), 7.57-7.71 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.68-8.72 (d, 1H), 8.72-8.78 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.53 (s, 1H).

General Procedures for Examples 45 - 67

-46-

General procedure X: Sulfonamide Formation

A vial is charged with amine H_2N-R' (1 mmol) followed by p-dioxane (5 mL) and piperidinomethyl polystyrene (375 mg, 1.5 mmol, 4mmol/g resin). The vial is agitated in an orbital shaker for 20 min. 3-Cyano-benzenesulfonyl chloride is added (181 mg, 0.9 mmol) and the reaction vial is placed into the orbital shaker for 18 hours. The vial is removed from the orbital shaker, and MeOH (5mL) is added followed by the addition of 4-benzyloxybenzaldehyde polystyrene resin (100 mg, 0.3 mmol, 3 mmol/g resin). Agitation is continued in the orbital shaker for 5 hours. The sample is filtered, the resin is washed with MeOH, and the combined organic fractions are concentrated to yield the sulfonamide compound 1.

General procedure Y: Sulfonamide Formation

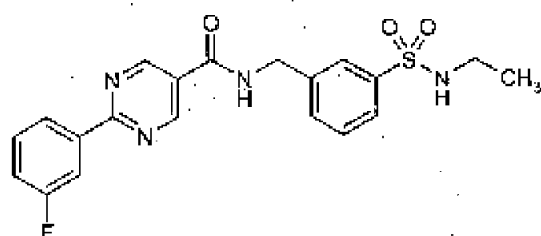
A vial is charged with amine H_2N-R' (1 mmol) followed by p-dioxane (5 mL) and triethylamine (202 mg, 2 mmol). 3-Cyano-benzenesulfonyl chloride is added (181 mg, 0.9 mmol) and the reaction vial is placed into an orbital shaker for 18 hours. The solvents are removed *in vacuo*. The residue is partitioned between 1N HCl in water (5 mL) and EtOAc (10 mL). The organic phase is separated, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the sulfonamide compound 1.

General Procedure Z: Hydrogenation

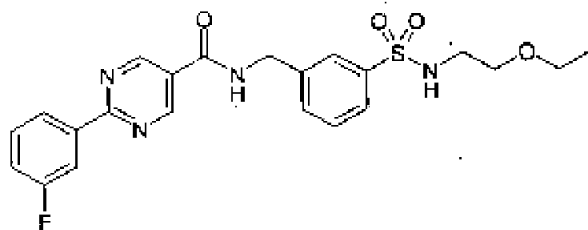
To a solution of the sulfonamide compound (0.9 mmol) in MeOH (9 mL) is added palladium on carbon (200 mg, 10 wt% on carbon, 50 wt% water, ACROS) followed by concentrated HCl in water (1 mL). The reaction is alternately placed under vacuum and hydrogen (1 atm) for 3 cycles before being left under an atmosphere of hydrogen with magnetic stirring for 24 hours. The reaction is filtered through a plug of celite and the filtrate is concentrated *in vacuo* to yield the amine hydrochloride compound 2.

General Procedure W: Parallel Acylation

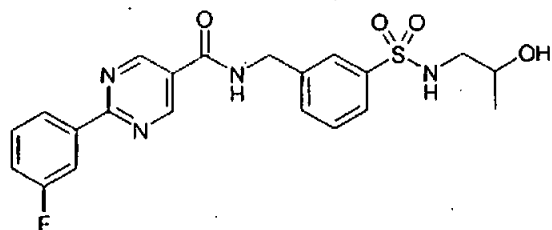
To a solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (196 mg, 0.9 mmol) in DCM (5 mL) is added oxalyl chloride (229 mg, 1.8 mmol) followed by DMF (2 μ L). The reaction is stirred for 3 hours. Anhydrous toluene is added (0.5 mL) and the mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc (7 mL) and the resulting solution is added to a mixture of the amine hydrochloride compound 2 (1 mmol), Na₂CO₃ (212 mg) in water (5 mL) in a vial with rapid stirring. The reaction is stirred for 18 h, and the organic phase is separated and concentrated *in vacuo*. The residue is suspended in DMSO (3 mL), filtered, purified via reverse phase HPLC (water and acetonitrile mobile phase with 0.1% TFA buffer) to afford the desired product.

Example 452-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-ethylsulfamoyl-benzylamide

A solution of ethylamine (2 M in MeOH, 6 mmol) in DCM (40 mL) is cooled in an ice water bath and 3-cyano-benzenesulfonyl chloride (402 mg, 2 mmol) is added. The reaction is rapidly stirred for 2 hours. Water (40 mL) is added, and the reaction is acidified to approximately pH 4 via the careful addition of concentrated HCl. The DCM is removed *in vacuo*. The precipitate is collected via filtration. The precipitate is hydrogenated using general method Z to afford the amine hydrochloride compound. The amine hydrochloride compound is acylated using acylation procedure W to prepare 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-ethylsulfamoyl-benzylamide (449 mg) as a solid. MS: 415 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.95(t, 3H), 2.75-2.9(m, 2H), 4.65(d, 2H), 7.47(t, 1H), 7.55-7.75(m, 4H), 7.81(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.32(d, 1H), 9.27(bs, 1H), 9.35(s, 2H), 9.58(t, 1H); IC₅₀ = 58 nM.

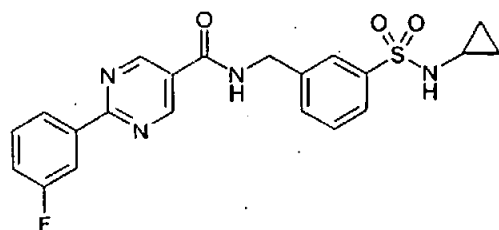
Example 462-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-ethoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide

Following general procedures Y, Z, and W, but using 2-ethoxy-ethylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-ethoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide (210 mg) as a powder. MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.0 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.3 (s, 1H).

Example 472-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide

Following general procedures Y, Z, and W, but using 1-amino-propan-2-ol as the amine in procedure Y,

- 5 there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide (265 mg) as a solid. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.55-3.61 (q, 1H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54-7.77 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H).

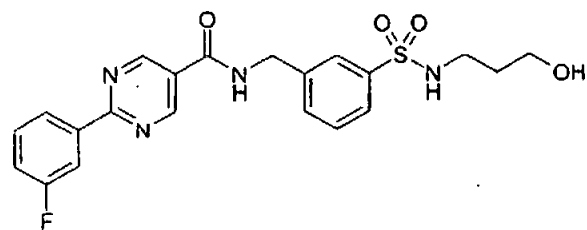
10 Example 482-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclopropylsulfamoyl-benzylamide

Following general procedures Y, Z, and W, but using cyclopropylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclopropylsulfamoyl-benzylamide

- 15 (265 mg) as a solid. MS: 425 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.49 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 132 nM.

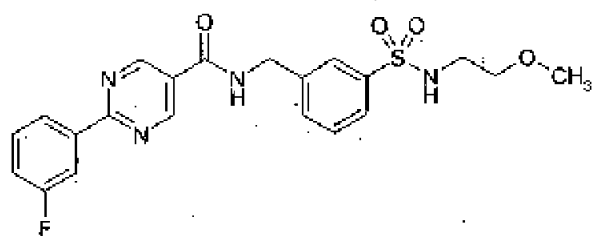
Example 49

- 20 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide

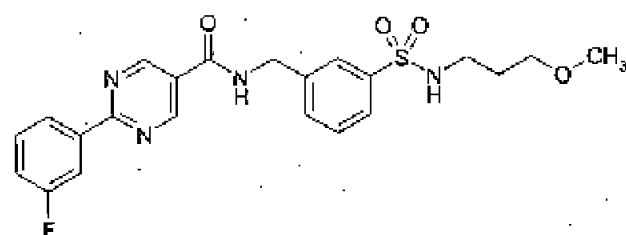


Following general procedures Y, Z, and W, but using 3-aminopropanol as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide

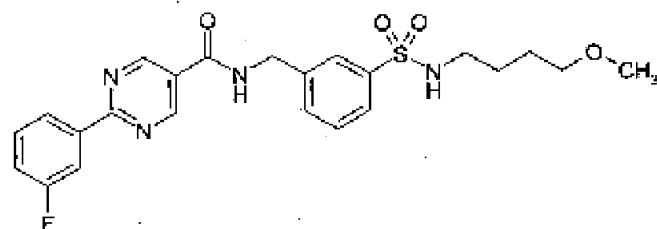
- 25 (175 mg) as a powder. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (p, 2H), 2.79 (t, 2H), CH₂ hidden in water peak, 4.64 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.135 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.29 (s, N-H), 9.33 (s, 1H); IC₅₀ = 22 nM.

Example 50**2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide**

Following general procedures Y, Z, and W, but using 2-methoxyethylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide (190 mg) as a powder. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.90 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), CH₂ hidden under water peak, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.54-7.71 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (bs, N-H).

Example 51**2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-methoxy-propylsulfamoyl)-benzylamide**

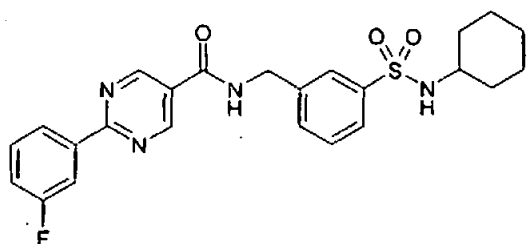
Following general procedures Y, Z, and W, but using 3-methoxypropylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-methoxy-propylsulfamoyl)-benzylamide (201 mg) as a powder. MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.57 (p, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.58 (bs, N-H); IC₅₀ = 37 nM.

Example 52**2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-methoxy-butylsulfamoyl)-benzylamide**

Following general procedures Y, Z, and W, but using 4-methoxybutylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-methoxy-butylsulfamoyl)-benzylamide (220 mg) as a powder. MS: 471 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (t, 2H), 1.57 (p, 2H), 2.78 (t, 2H), CH₂ and CH₃ hidden under water peak, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.59 (bs, N-H).

Example 53**2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclohexylsulfamoyl-benzylamide**

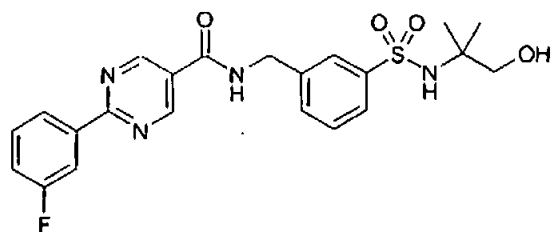
-50-



Following general procedures Y, Z, and W, but but using cyclohexylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclohexylsulfamoyl-benzylamide (240 mg) as a powder. MS: 467 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, 6H), 1.41 (bs, 1H), 1.53-1.55 (m, 4H), 2.90 (bs, 1H), 4.63 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.53-7.72 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H).

Example 54

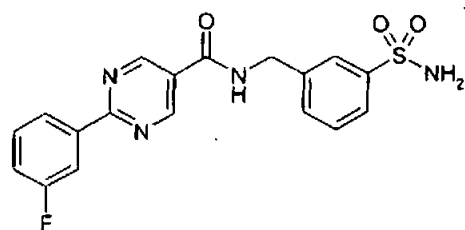
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures Y, Z, and W, but using 2-Amino-2-methyl-propan-1-ol as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-benzylamide (90 mg) as a solid. MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (s, 6H), 3.19 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.54 (t, 1H); IC₅₀ = 60 nM.

Example 55

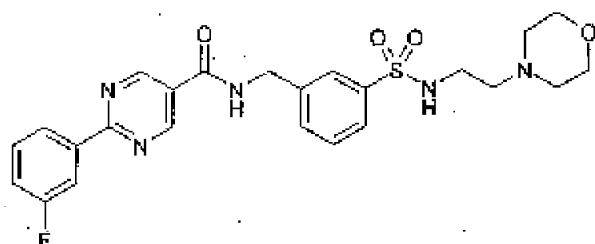
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-sulfamoyl-benzylamide



Following general procedures Y, Z, and W, but using tert-butylamine as the amine in procedure Y, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-sulfamoyl-benzylamide (25 mg) as a powder. MS: 385 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.62 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53-7.75 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 31 nM.

Example 56

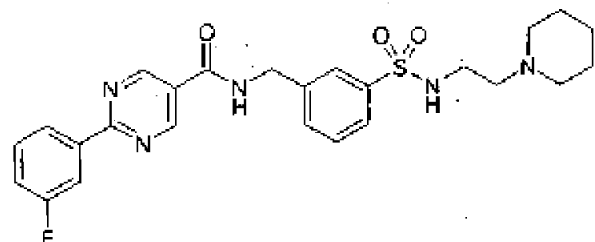
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using 2-morpholin-4-yl-ethylamine as the amine in procedure X, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide (150 mg) containing small amount of TFA. MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.0-3.4 (m, 8H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.85-4.1 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H), 9.69 (m, 1H); IC₅₀ = 37 nM.

Example 57

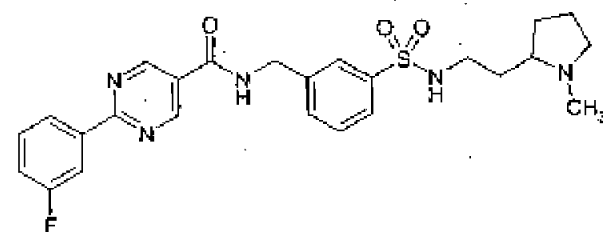
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using 2-piperidin-1-yl-ethylamine as the amine in procedure X, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide (125 mg) containing small amount of TFA. MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.8 (m, 6H), 2.8-2.95 (m, 2H), 3.11 (bs, 4H), 3.3-3.5 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

Example 58

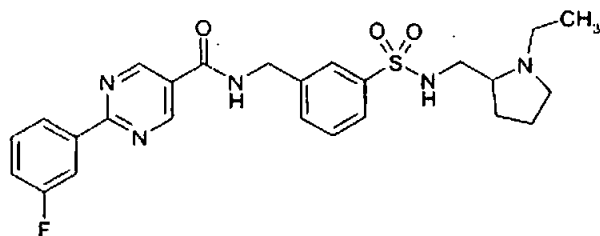
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using 2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylamine as the amine in procedure X, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide (110 mg). MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4-1.7 (m, 2H), 1.7-2.2 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 5H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

Example 59

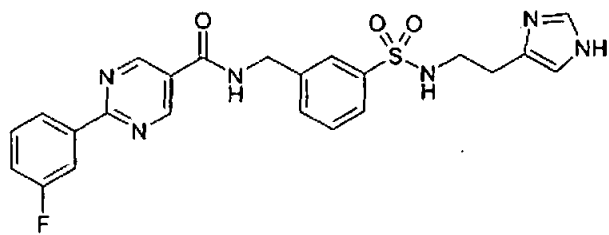
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using C-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methylamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide (85 mg) containing small amount of TFA. MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 3H), 1.6-2.2 (m, 4H), 2.95-3.2 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

Example 60

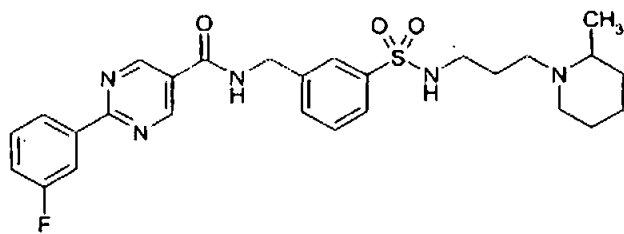
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using 2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylamine as the amine in procedure X, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide (30 mg) as a solid. MS: 481 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.77 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.56-7.96 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 61 nM.

Example 61

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylsulfamoyl]-benzylamide

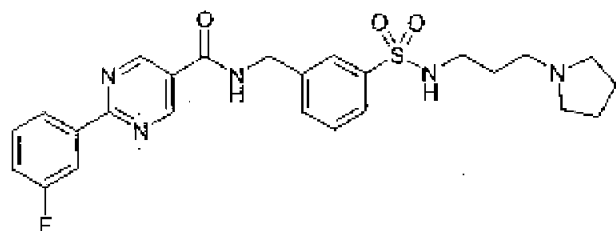


Following general procedures X, Z, and W, but using 3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylsulfamoyl]-benzylamide (155 mg) containing small amount of TFA. MS: 526

(M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (dd, 3H), 1.3-1.9 (m, 8H), 2.75-3.25 (m, 6H), 3.3-3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.9-9.2 (m, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

5 Example 62

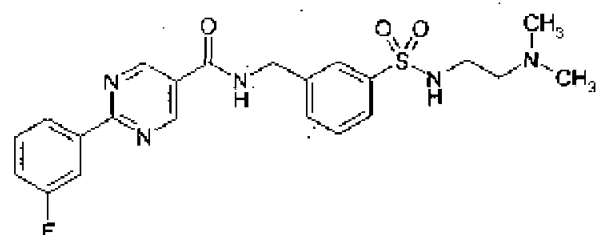
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using 3-pyrrolidin-1-yl-propylamine as the amine in procedure X, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylsulfamoyl)-benzylamide (105 mg). MS: 498 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.7-1.9 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.77 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.41 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H).

Example 63

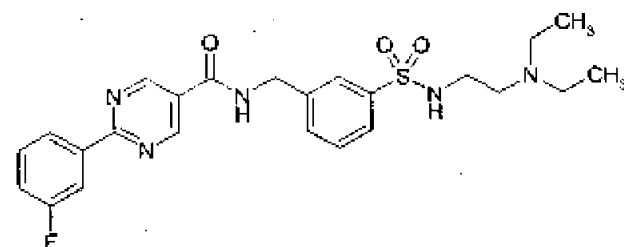
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using N^1,N^1 -dimethyl-ethane-1,2-diamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide (38 mg) as a solid. MS: 458 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.78 (s, 6H), 3.0-3.2 (m, 4H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 8.01 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (bs, 3H), 9.56 (t, 1H); $\text{IC}_{50} = 45 \text{ nM}$.

Example 64

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide

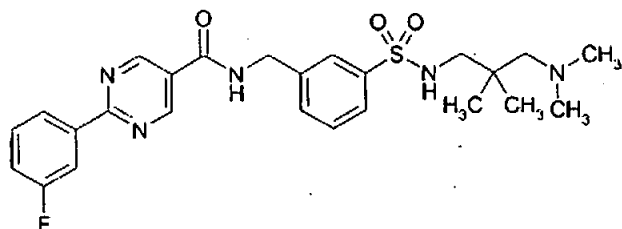


Following general procedures X, Z, and W, but using N^1,N^1 -diethyl-ethane-1,2-diamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide (128 mg) containing small amount of TFA. MS: 486 (M+H); ^1H NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 6H), 3.0-3.2 (m, 8H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.17 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

Example 65

5 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-benzylamide



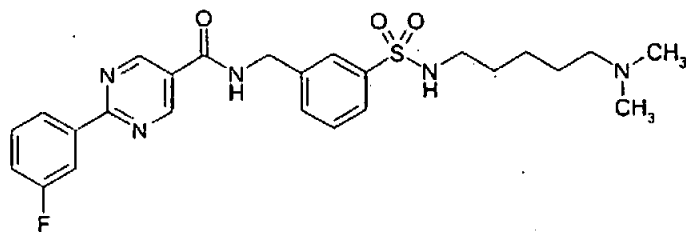
Following general procedures X, Z, and W, but using 2,2,N¹,N¹-Tetramethyl-propane-1,3-diamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-

10 dimethylamino-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-benzylamide (190 mg) containing small amount of TFA.

MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (s, 6H), 2.68 (d, 2H), 2.84 (d, 6H), 3.03 (d, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.74 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H); IC₅₀ = 35 nM.

15 Example 66

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(5-dimethylamino-pentylsulfamoyl)-benzylamide

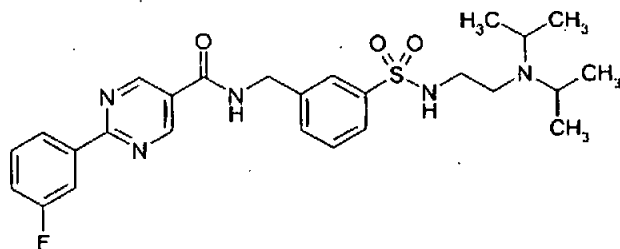


Following general procedures X, Z, and W, but using N¹,N¹-dimethyl-pentane-1,5-diamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(5-dimethylamino-

20 pentylsulfamoyl)-benzylamide (175 mg). MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22-1.27 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 8H), 2.92-2.99 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.56-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

25 Example 67

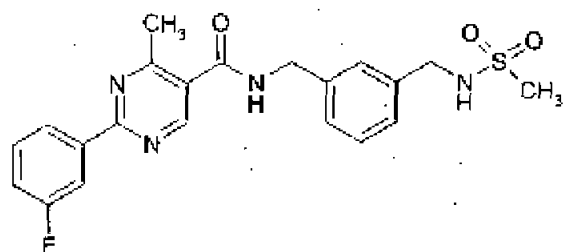
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diisopropylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide



Following general procedures X, Z, and W, but using N¹,N¹-diisopropyl-ethane-1,2-diamine as the amine in procedure X there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diisopropylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide (150 mg). MS: 514 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, 12H), 3.06-3.08 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.59 (t, 1H).

Example 68

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide



Step 1. Na⁰ (0.66 g, 28.6 mmol) is added to anhydrous EtOH (100 mL) and stirred at room temperature for 15 min. 3-Fluorobenzamidine hydrochloride (4.87 g, 27.8 mmol) is added and the solution is stirred for 15 min. 2-Dimethylaminomethylene-3-oxo-butyric acid ethyl ester (5.3 g, 28.6 mmol) is added and the reaction mixture is heated at reflux under N₂ for 1 hours. The reaction is cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc (300 mL), washed with brine (2x100 mL), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester (6.8 g, 99%). MS: 261 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.21 (s, 1H).

Step 2. A solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid ethyl ester (6.7 g, 27.2 mmol) and NaOH (2.1 g, 54.4 mmol) in a 1:1:1 solution of THF, MeOH and water (300 mL) is heated at reflux for 45 min. The THF/MeOH is evaporated, and the aqueous solution is treated with 3 N HCl to adjust the pH to between 2 and 3. The solid is filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to yield 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5.4 g, 91%) as a solid. MS: 233 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

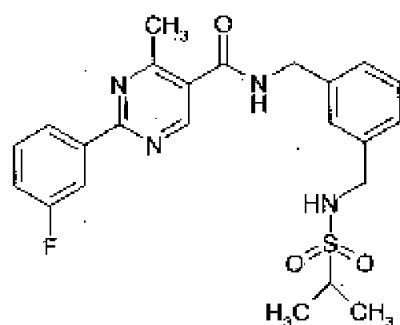
Step 3. To a solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.195 g, 0.89 mmol) in THF (5 mL) is added carbonyl diimidazole (0.18 g, 1.1 mmol) and heated at 60°C for 2 hours. The mixture is cooled to room temperature. (3-Aminomethyl-benzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.25 mL, 1.1 mmol) is added and the mixture is stirred for 12 hours. The mixture is diluted with EtOAc (100 mL), washed with brine (2x50 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford [3-([2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl-amino]-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.32 g, 80%) as a solid. MS: 451 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.38 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.14 (d, *J*

= 6.1 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.23 (m, 1H).

Step 4. To a solution of [3-({[2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.05 g, 0.111 mmol) in DCM (2 mL) at 0 °C is added TFA (0.013 mL, 0.111 mmol) and the mixture is stirred for 2.5 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in THF (2 mL), Et₃N (0.05 mL, 0.333 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.010 mL, 0.133 mmol) are added and the mixture is stirred for 12 hours. The mixture is diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous NH₄Cl (2x50 mL), dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide (0.03 g, 64%) as a powder. MS: 429 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.65 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.18 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H); IC₅₀ = 48.5 nM.

Example 69

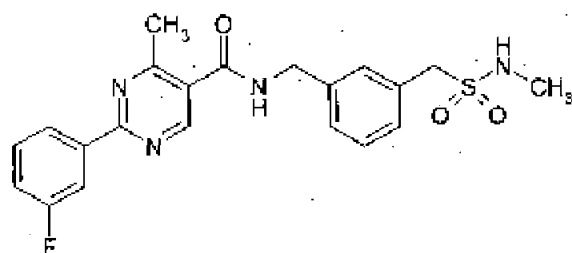
2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide



Following procedures similar to those of Example 68 (step 3) but substituting isopropanesulfonyl chloride (0.57 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide (100 mg) as a solid. MS: 456 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H).

Example 70

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide



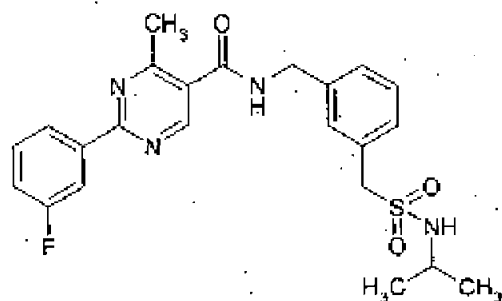
Step 1: A solution of 3-bromomethyl-benzonitrile (2 g, 10.2 mmol) in EtOH (50 mL) is treated with a solution of Na_2SO_3 (1.3 g, 10.3 mmol) in H_2O (50 mL) and heated at reflux for 4 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is suspended in DCM (100 mL) and DMF (1 mL), cooled to 0°C and treated with oxalyl chloride (8 mL, 43.4 mmol). The mixture is warmed to room temperature and stirred for 3 hours. The mixture is diluted with brine, extracted with DCM (2x100 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in THF (25 mL), methylamine (2 M, 12.5 mL, 25 mmol) is added and the mixture is stirred for 12 hours. The mixture is diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous NH_4Cl (2x100 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford C-(3-cyano-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide (1.5 g, 69%) as a powder. MS: 209 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H).

Step 2: To a solution of C-(3-cyano-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide (42 mg, 0.2 mmol) in THF (4 mL) is added a solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF (1 M, 1 mL). The mixture is sealed and heated in a microwave reactor at 100°C for 120 seconds. The mixture is poured into 1 M HCl (20 mL), basified with 3 M NaOH to pH ~ 10 , extracted with DCM (2x50 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to afford C-(3-aminomethyl-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide, which is used directly in the next without further purification.

Step 3: Following procedures similar to those of Example 68 (step 3) but substituting C-(3-aminomethyl-phenyl)-N-methyl-methanesulfonamide (2.3 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide (30 mg) as a solid. MS: 429 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.23 (m, 1H).

Example 71

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide



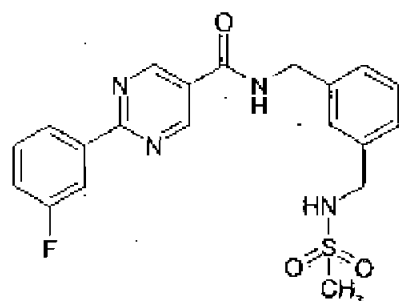
Step 1: To a solution of 3-bromomethyl-benzonitrile (2 g, 10.2 mmol) in EtOH (50 mL) is added a solution of Na_2SO_3 (1.3 g, 10.3 mmol) in H_2O (50 mL) and the mixture is heated at reflux for 4 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is suspended in DCM (100 mL) and DMF (1 mL), cooled to 0°C and treated with oxalyl chloride (4.5 mL, 24.4 mmol). The mixture is warmed to room temperature for 3 hours. The mixture is diluted with brine (100 mL), extracted with DCM (2x100 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in THF (100 mL), and treated with isopropyl amine (3.5 mL, 40.8 mmol). The mixture is stirred for 12 h, diluted with EtOAc (200 mL), washed with saturated aqueous NH_4Cl (2x100 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford C-(3-cyano-phenyl)-N-isopropyl-methanesulfonamide as a powder. MS: 237 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 3.36 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H).

Step 2: To a solution of C-(3-cyano-phenyl)-N-isopropyl-methanesulfonamide (0.5 g, 2.06 mmol) in THF (10 mL) is added a solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ in THF (1 M, 10.3 mL). The mixture is sealed and heated in a microwave reactor at 100°C for 120 seconds. The mixture is poured into 1 M HCl (50 mL), basified with 3 M NaOH to pH ~ 10, extracted with DCM, dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to afford C-(3-aminomethyl-phenyl)-N-isopropyl-methanesulfonamide, which is used directly in the next step without further purification.

Step 3: Following procedures similar to those of Example 68 (step 3) but substituting C-(3-aminomethyl-phenyl)-N-isopropyl-methanesulfonamide (2 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide (160 mg) as a solid. MS: 457 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (d, $J = 6.4$, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.53 (d, $J = 5.8$, 2H), 6.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.24 (m, 1H); $\text{IC}_{50} = 34$ nM.

Example 72

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide

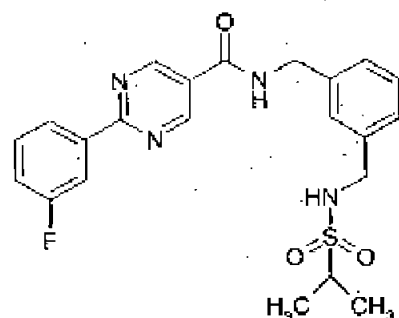


Step 1. To a solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.5 g, 2.25 mmol) in THF (25 mL) is added carbonyl diimidazole (0.5 g, 2.7 mmol) and heated at 60°C for 2 hours. The mixture is cooled to room temperature and (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.67 mL, 2.7 mmol) is added. The mixture is stirred for 12 h, diluted with EtOAc (100 mL), washed with brine (2x50 mL), dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford 3-((2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidin-5-yl)amino)-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.8 g, 80%) as a solid. MS: 437 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.35 (s, 9H), 4.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.48 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.43 (m, 1H).

Step 2. To [3-((2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidin-5-yl)amino)-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.28 g, 0.64 mmol) at 0°C is added HCl in dioxane (6.5 mL, 4 N) and the mixture is stirred for 2.5 hours. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in DCM (3 mL) and Et₃N (0.21 mL, 0.15 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.105 mL, 0.13 mmol) are added. The mixture is stirred for 12 hours, diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated aqueous NH₄Cl (2x50 mL), dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by flash chromatography eluting with 20%-80% EtOAc/heptane to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide (0.25 g, 94%) as a powder. MS: 459 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.85 (s, 3H), 4.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

Example 73

2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide

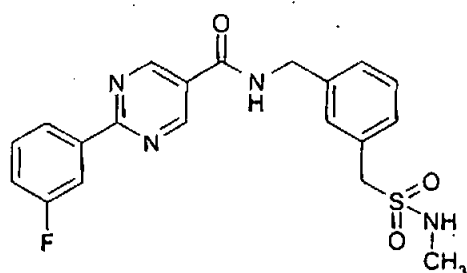


Following procedures similar to those of Example 72 (step 2) but substituting isopropanesulfonyl chloride (1.3 mmol) for methanesulfonyl chloride there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-4-pyrimidine-5-

carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide (7 mg) as a solid. MS: 443 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 3.05 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

5 Example 74

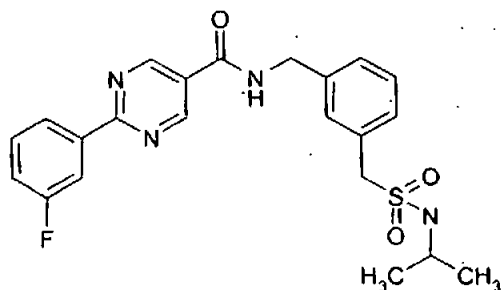
2-(3-Fluoro-phenyl)- pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide



- 10 Following procedures similar to those of Example 72 (step 1) but substituting *C*-(3-aminomethyl-phenyl)-*N*-methyl-methanesulfonamide (1.17 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)- pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide (105 mg) as a solid. MS: 415 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.28-7.67 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.46 (m, 1H).

Example 75

2-(3-Fluoro-phenyl)- pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide



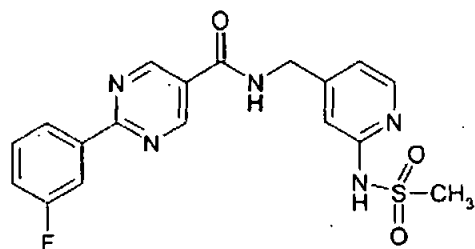
20

- Following procedures similar to those of Example 72 (step 1) but substituting *C*-(3-aminomethyl-phenyl)-*N*-isopropyl-methanesulfonamide (1.45 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)- pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide (140 mg) as a solid. MS: 443 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07 (d, *J* = 6.4, 6H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.9, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

25

Example 76

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide



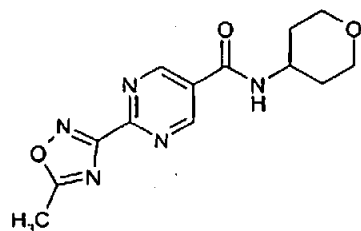
Step 1: A solution of 2-amino-isonicotinonitrile (1 g, 8.4 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.716 mL, 9.2 mmol) in pyridine (10 mL) is stirred at room temperature for 12 hours. The mixture is poured onto ice and stirred for 20 min. The mixture is filtered and washed with water (100 mL), followed by diethyl ether (100 mL). The solid is dried *in vacuo* to afford N-(4-cyanopyridin-2-yl)-methanesulfonamide (1.1 g, 66%). MS: 198 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.32 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).

Step 2: N-(4-Cyano-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide (0.15 g, 0.76 mmol) is dissolved in MeOH (4 mL) and concentrated HCl (2 mL) and is treated with Pd/C (10%, 150 mg). The mixture is stirred under H₂ for 12 hours, filtered and concentrated *in vacuo* to afford N-(4-aminomethyl-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide (0.15 g, 97%), which is used directly in the next step without further purification.

Step 3: Following procedures similar to those of Example 72 (step 1) but substituting N-(4-aminomethyl-pyridin-2-yl)-methanesulfonamide (0.75 mmol) for (3-aminomethyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide (320 mg) as a solid. MS: 402 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.24 (s, 3H), 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.97 (s, br, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.52 (m, 1H).

Example 77

2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide.



Step 1. To a solution of 2-methylsulfanyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester 1 (1 g, 5.43 mmol) in DCM (60 mL) is added MCPBA (2.81 g, 16.29 mmol) portion wise at room temperature. The resulting solution is stirred at room temperature overnight. A solution of Na₂S₂O₃ (1.6 g) in water (60 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature for 20 min. The layer is separated, and the water layer is extracted with DCM (2x20 mL). The combined DCM layer is washed with saturated NaHCO₃ (3x20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester as a solid (1.05 g, 90%). MS: 217 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 9.44 (s, 2H).

Step 2. To a solution of 2-methanesulfonyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester 2 (2.5 g, 11.56 mmol) in DCM (30 mL) is added a solution of tetrabutylammonium cyanide (3.1 g, 11.56 mmol) in water (30 mL) slowly at room temperature. The mixture is stirred for 80 min. The mixture is washed with water (2x20mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 5-60% EtOAc in heptane to afford 2-cyano-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (1.16 g, 61%) as a solid. MS: 164 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.05 (s, 3H), 9.37 (s, 2H).

Step 3. To a solution of 2-cyano-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester 3 (1 g, 6.13 mmol) in MeOH (20 mL) at room temperature is added hydroxylamine hydrochloride (0.64g, 9.2mmol) and sodium acetate (0.76 g, 9.2 mmol). The resulting mixture is heated to reflux for 2 hours. The mixture is cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. Water (30 mL) is added to the residue, and the solid is filtered, and washed with water twice. The solid is dried in vacuum oven overnight to afford 2-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (1.09 g, 91%) as a solid. MS: 197 (M+H).

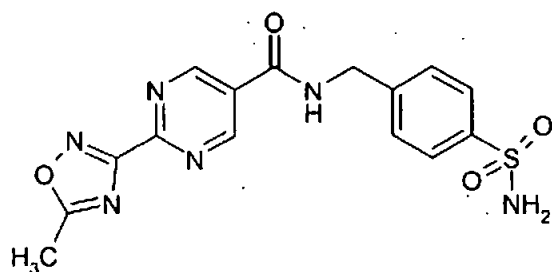
Step 4. To a solution of 2-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (900 mg, 4.59 mmol) in pyridine (15 mL) is added acetyl chloride (432 mg, 5.5 mmol) dropwise. The resulting solution is stirred at room temperature for 1 hour, and heated to reflux for 3h. The solution is cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. Water (30 mL) is added to the residue, and the mixture is extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layer is washed with saturated NaHCO_3 , dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (900 mg, 89%) as a solid. MS: 221 (M+H).

Step 5. To a solution of 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (900 mg) in MeOH (20 mL) is added a solution of LiOH (100 mg) in water (20 mL) at 0°C . The ice-bath is removed, and the mixture is stirred for another 10 min. The solvent is evaporated, and water (20 mL) is added. The water solution is washed with ether (2x20mL), and acidified with 2 N HCl to pH ~ 3. The resulting precipitate is filtered, washed with water and dried in vacuum oven overnight to afford 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (350 mg, 37%) as a solid. MS: 207 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.73 (s, 3H), 9.39 (s, 2H).

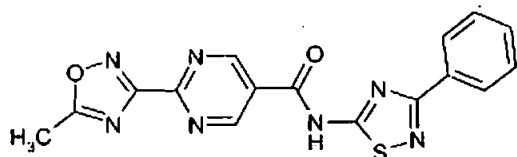
Step 6. To a solution of 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (50 mg, 0.24 mmol) in DCM (10 mL) is added 1-[3-(dimethylamino)propyl-3-ethylcarbodiimide (50 mg, 0.26 mmol) and N-hydroxybenzotriazole (35 mg, 0.26 mmol) at room temperature. The mixture is stirred for 10 min, and tetrahydro-pyran-4-ylamine (27 mg, 0.26 mmol) is added. The mixture is stirred overnight, washed with 2N HCl (1x5mL), saturated NaHCO_3 , (1x5 mL), water (1x 5mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by column chromatography eluting with 5% MeOH in DCM to afford 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-

-63-

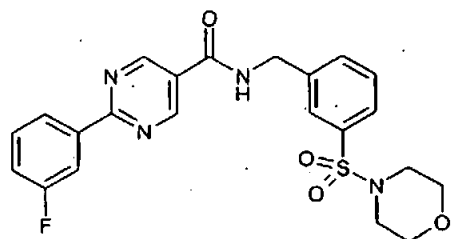
amide (33 mg) as a solid. MS: 290 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 9.26 (s, 2H); IC_{50} = 513.5 nM.

Example 785 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzeneamide,

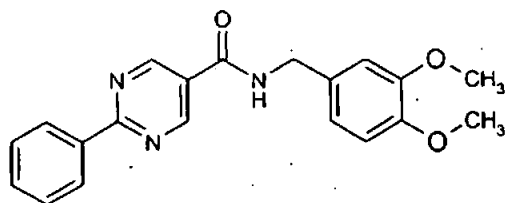
Following procedures similar to those of Example 77 (step 6) but substituting 4-aminomethyl-benzenesulfonamide for tetrahydro-pyran-4-ylamine there is prepared 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzeneamide as a solid. MS: 375 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.72 (s, 3H), 4.61 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.39 (s, 2H).

Example 7910 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide

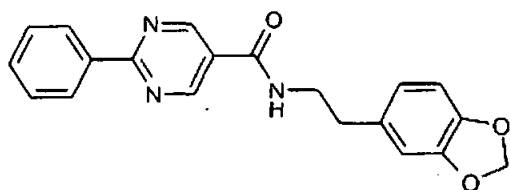
15 Following procedures similar to those of Example 77 (step 6) but substituting 3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-ylamine for tetrahydro-pyran-4-ylamine there is prepared 2-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide as a solid. MS: 366 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.74 (s, 3H), 7.56 (m, 3H), 8.24 (m, 2H), 9.63 (s, 2H).

Example 8020 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzylamide

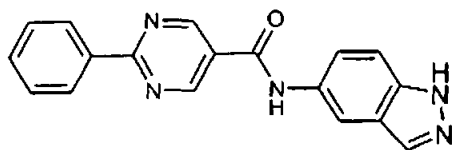
25 Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 3-(morpholinesulfonyl)-benzylamine for aniline, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzylamide as a solid. MS: 457 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.88-3.10 (m, 4H), 3.65-3.85 (m, 4H), 4.78 (d, 2H), 6.88-7.05 (bs, N-H), 7.18-7.35 (m, H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 3H), 8.10-8.35 (q, 4H), 9.21 (s, 2H).

Example 812-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,4-dimethoxyl-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 3,4-dimethoxyl-benzylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,4-dimethoxyl-benzylamide as a solid. MS: 350 (M+H).

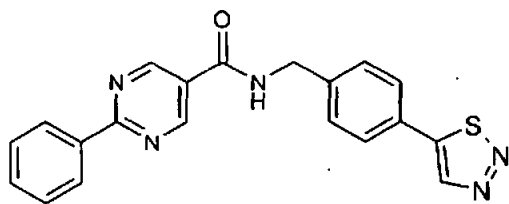
Example 822-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethylamine hydrochloride (0.3 mmol) for 2,2-dioxo2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amide as a solid. MS: 348 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.91 (t, 2H), 3.74(m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (bs, N-H), 6.65-6.83 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

Example 832-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 1H-indazol-5-amine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo2,3-dihydro-1H-2 λ 6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide as a solid. MS: 316 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, H), 7.06 (q, H), 7.52-7.63 (m, 4H), 8.10 (s, H), 8.38 (d, H), 8.57 (m, 3H), 9.53 (s, H); IC₅₀ = 23 nM.

Example 842-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-benzylamide

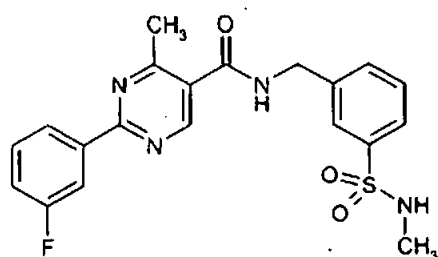


Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl-benzylamine (0.3 mmol) for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl-benzylamide as a solid. MS: 374 (M+H);

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.25 (d, 2H), 7.52-7.60 (m, 5H), 8.12 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.31 (s, 2H), 9.46 (bs, N-H), 9.59 (s, H); IC₅₀ = 6.5 nM.

Example 85

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide

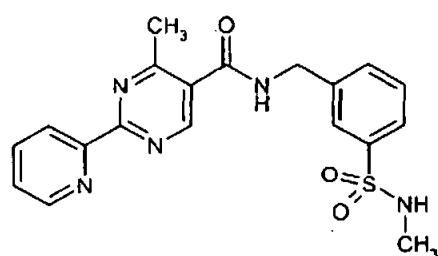


Following procedures similar to those of Example 5, but substituting 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 3-aminomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride for aniline, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 415

(M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.73 (s, 3H), 4.72 (d, 2H), 6.70 (bs, N-H), 7.15-7.26 (m, H), 7.41-7.65 (m, 3H), 7.77 (d, H), 7.85 (s, N-H), 8.15 (d, H), 8.24 (d, H), 9.76 (s, H). IC₅₀ = 106 nM.

Example 86

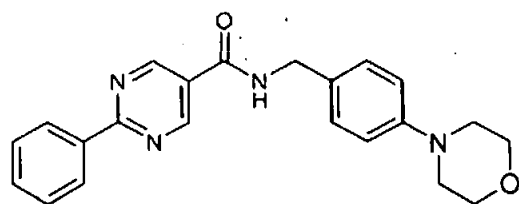
4-Methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide



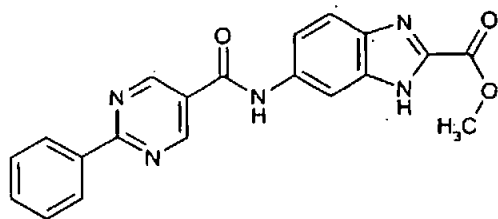
Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 4-methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 3-aminomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide for aniline, there is prepared 4-methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 398 (M+H); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃): δ 2.54 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 7.23-7.42 (m, 3H), 7.48-7.60 (m, H), 7.61-7.68 (d, H), 7.78-7.93 (m, 2H), 8.37-8.44 (d, H), 8.51-8.62 (m, H), 8.67 (s, H).

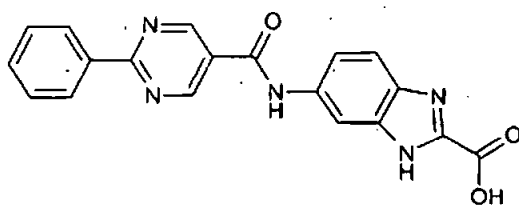
Example 87

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-morpholin-4-ylbenzylamide

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 4-morpholin-4-yl-benzylamine for
for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine, there is prepared 2-phenyl-
5 pyrimidine-5-carboxylic acid 4-morpholin-4-ylbenzylamide as a solid. MS: 375 (M+H); ¹H NMR (300
MHz, CDCl₃): δ 3.18 (t, 4H), 3.88 (t, 4H), 4.62 (d, 2H), 6.48 (bs, N-H), 6.92 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.47-
7.58 (m, 3H), 8.50 (m, 2H), 9.16 (s, 2H); IC₅₀ = 12 nM.

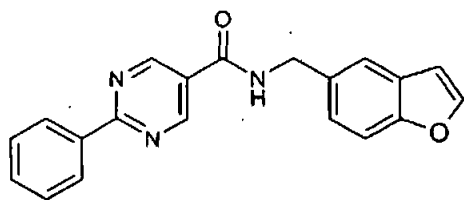
Example 8810 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid methyl ester,

Following procedures similar to those of Example 8 but substituting 6-amino-1H-benzoimidazole-2-
carboxylic acid methyl ester for 2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-ylamine,
there is prepared 6-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid
15 methyl ester as a solid. MS: 374 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.52-7.63 (m,
5H), 7.70-7.82 (m, H), 8.29 (s, H), 9.38 (s, 2H), 10.68 (d, H).

Example 896-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid

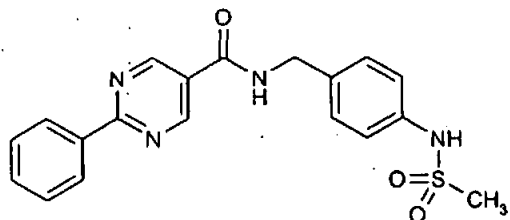
A solution of 6-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid methyl
ester (0.44 mmol) and LiOH (4.40 mmol) in MeOH/water/tetrahydrofuran (1:1:1, 60 mL) is stirred at
room temperature overnight. MeOH and THF are evaporated in vacuo and the aqueous mixture is
acidified with 5% HCl to pH ~ 2. The resulting precipitate is filtered, washed with water (10 mL) and
25 dried to give 6-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzoimidazole-2-carboxylic acid as a solid
(115 mg). MS: 360 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52-7.70 (m, 5H), 8.30 (s, H), 8.48 (m,
3H), 9.28 (s, H), 9.38 (s, 2H), 10.73 (s, N-H).

Example 90

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (benzofuran-5-ylmethyl)-amide

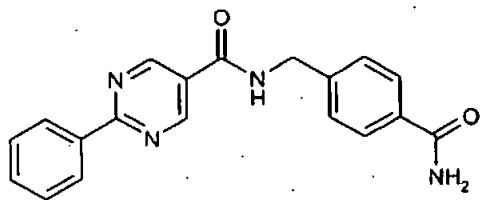
Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting C-benzofuran-5-

- 5 ylmethylamine for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (benzofuran-5-ylmethyl)-amide as a solid. MS: 330 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.79 (d, 2H), 6.58 (bs, N-H), 6.78 (m, H), 7.32 (q, H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.64 (s, H), 7.66 (d, 2H), 8.48 (m, 2H), 9.18 (s, 2H); IC₅₀ = 7 nM.

10 Example 912-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylamino-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting N-(4-aminomethyl-phenyl)-

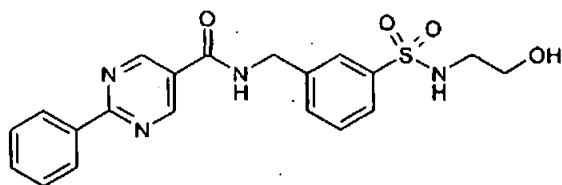
- 15 methanesulfonamide for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylamino-benzylamide as a solid. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.96 (s, 3H), 4.89 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 9.36 (bs, N-H).

20 Example 922-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-carbamoyl-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 4-aminomethyl-benzamide for

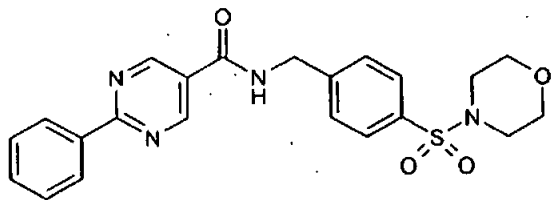
- 25 aniline there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-carbamoyl-benzylamide as a solid. MS: 333 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.59 (d, 2H), 7.32 (s, N-H), 7.43 (d, 2H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.94 (s, H), 8.47 (m, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.43 (t, N-H); IC₅₀ = 16 nM.

Example 93

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide

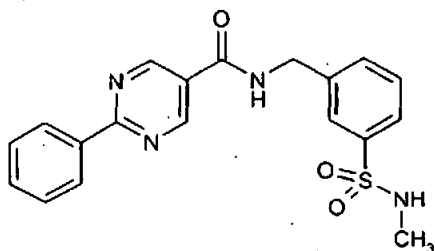
Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 3-aminomethyl-N-(2-

- 5 hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide hydrochloride for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide as a solid. MS: 413 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.96 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 4.78 (d, 2H), 7.42-7.91 (m, 9H), 8.46 (m, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.40 (bs, N-H).

10 Example 942-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.35 mmol) for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 4-(morpholin-4-

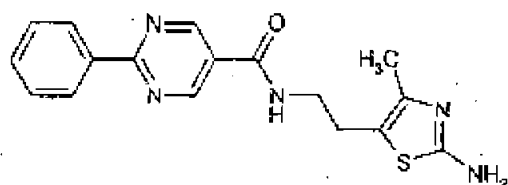
- 15 sulfonyl)-benzylamine hydrochloride for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzylamide as a solid. MS: 439 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.96 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 4.73 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 9.26 (s, 2H).

Example 9520 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 3-aminomethyl-N-methyl-

- 25 benzenesulfonamide hydrochloride for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.53 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.26 (m, H), 7.46-7.80 (m, 7H), 7.87 (s, H), 8.49 (m, 2H), 9.24 (s, 2H).

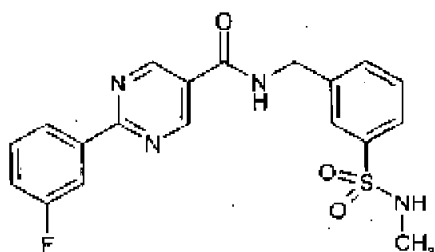
Example 962-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethyl]-amide



Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.12 mmol) for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting 5-(2-amino-ethyl-thiazol-2-ylamine dihydrobromide for aniline, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethyl]-amide as a solid. MS: 340 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (q, 2H), 6.70 (bs, N-H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.37-8.54 (m, 2H), 9.12 (s, 2H).

Example 97

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide



Step 1: A flask containing DCM (90 mL) and methylamine in water (40 wt%, 7.5 mmol) is chilled in an ice water bath with magnetic stirring. 3-Cyano-benzenesulfonyl chloride (5 g, 2.49 mmol) is added along with DCM (10mL) to wash down the sides of the flask. After 30 min, concentrated HCl in water is added at 0°C, until the reaction is acidic (pH < 4). Water (50 mL) is added and DCM is removed *in vacuo*. The residue is filtered to afford 3-cyano-N-methyl-benzenesulfonamide as a solid (99%). MS: 195 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (d, 3H), 4.48 (broad-s, N-H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

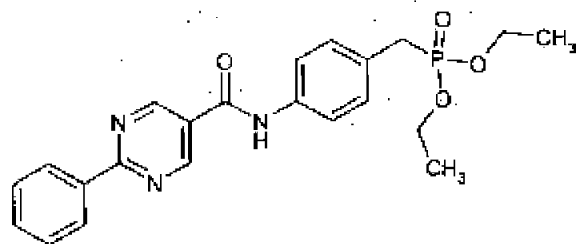
Step 2: To a solution of 3-cyano-N-methyl-benzenesulfonamide (4.88 g, 2.49 mmol) in MeOH (160 mL) is added concentrated HCl in water (16 mL) followed by the addition of Palladium on Carbon (10wt%, 50wt% water, 1.6 g). With magnetic stirring, the reaction is alternately placed under vacuum and 1 atmosphere of hydrogen (balloon) for three cycles. The reaction is then left under 1-atmosphere of hydrogen with stirring for 2 days. The reaction is filtered through celite and fresh Palladium on Carbon (10wt%, 50wt% water, 1.6 g) is added. The reaction is stirred for 24 hours under 1 atmosphere of hydrogen. The reaction is filtered through celite and the filtrate is concentrated *in vacuo* to provide 3-aminomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride, as a solid (99%). MS: 201 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.41 (d, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.23-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.49 (broad-s, 3H).

Step 3: To a mixture of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (545 mg, 2.5 mmol) and DCM (35 mL) is added oxalyl chloride (635 mg, 5 mmol) followed by the addition of DMF (20 μL). The reaction is stirred at room temperature for 3 hours. Anhydrous toluene (10 mL) is added and the reaction

mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc (30 mL). The resulting solution is added to a mixture of 3-aminomethyl-N-methyl-benzenesulfonamide hydrochloride (590 mg, 2.5 mmol), sodium carbonate (530 mg, 5 mmol) and water (10 mL) at 0°C. The resulting reaction mixture is warmed to room temperature and stirred overnight. Approximately 80% of EtOAc is removed *in vacuo*, and heptane is added to precipitate the product. The precipitate is collected by filtration, and recrystallized twice in EtOAc to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (400 mg). The mother liquors are concentrated and the residue is purified by flash chromatography to afford additional 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (130 mg) as a powder. MS: 401 (M + H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.53 (t, 1H). IC₅₀ = 9.5 nM.

Example 98

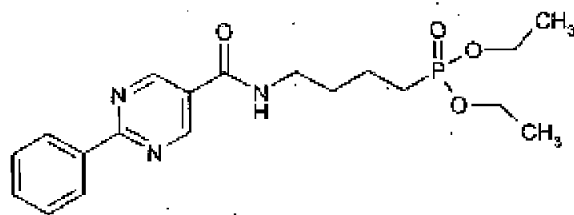
{4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzyl}-phosphonic acid diethyl ester



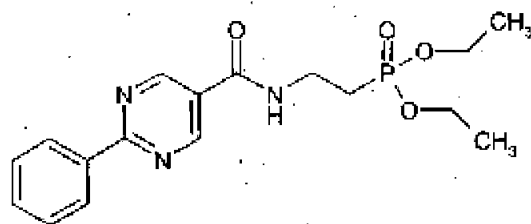
Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting (4-amino-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester for aniline, there is prepared {4-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-methyl}-benzyl}-phosphonic acid diethyl ester as a solid. MS: 426 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.79 (q, 1H), 3.99 (q, 1H), 4.20 (m, 2H), 5.91 (q, 4.62 (d, 1H), 7.27 (d, 3H), 7.48 (s, 3H), 7.67 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); IC₅₀ = 38 nM.

Example 99

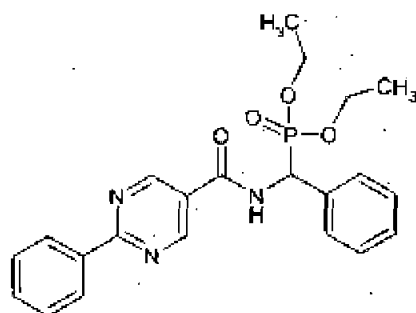
{4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-butyl}-phosphonic acid diethyl ester



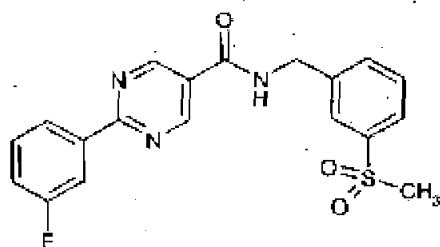
Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting (4-aminobutyl)-phosphonic acid diethyl ester oxalate for aniline, there is prepared {4-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-butyl}-phosphonic acid diethyl ester as a solid. MS: 392 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 6H), 1.77 (m, 6H), 3.48 (q, 2H), 3.97-4.19 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.84 (bs, N-H), 8.40-8.57 (m, 2H), 9.23 (s, 2H); IC₅₀ = 23.5 nM.

Example 100{4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxyl)-amino]-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting (4-aminoethyl)-phosphonic acid diethyl ester oxalate for aniline, there is prepared {4-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carboxyl)-amino]-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester as a solid. MS: 364 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (t, 6H), 2.16 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 8.09 (bs, N-H), 8.48 (m, 2H), 9.24 (s, 2H).

Example 101{Phenyl-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carboxyl)-amino]-methyl)-phosphonic acid diethyl ester

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting (amino-phenyl-methyl)-phosphonic acid diethyl ester hydrochloride for aniline, there is prepared {phenyl-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carboxyl)-amino]-methyl)-phosphonic acid diethyl ester as a solid. MS: 426 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.70-3.90 (m, H), 3.90-4.08 (m, H), 4.09-4.31 (m, 2H), 5.88 (q, H), 7.27 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, H), 8.43 (m, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.35 (d, N-H); IC₅₀ = 48 nM.

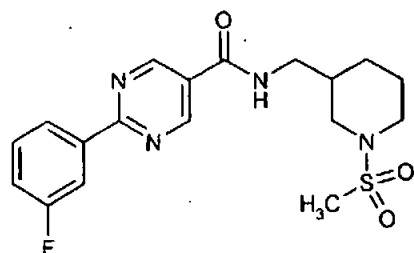
Example 1022-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonyl-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 5 but substituting 3-methanesulfonyl-benzylamine for aniline, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonyl)-benzylamide as a solid. MS: 386 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.12 (s, 3H), 4.93 (d, 2H),

7.24-7.37 (m, H), 7.48-7.70 (m, 2H), 7.77 (d, H), 7.88 (d, H), 7.98 (s, H), 8.20 (d, H), 8.34 (d, H), 9.25 (s, 2H).

5 Example 103

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)amide



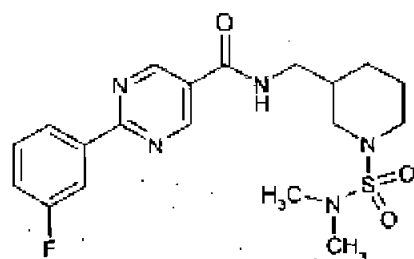
Step 1: To a solution of potassium carbonate (13.94 mmol) and 3-aminomethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.65 mmol) in ethyl acetate (30 mL) and water (20 mL) is added a solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid chloride (4.65 mmol) in ethyl acetate (20 mL). The mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is extracted with ethyl acetate, washed with water, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to give 3-([2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carbonyl]-amino)-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a solid. MS 415 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (s, 9H), 1.55-2.22 (m, 5H), 2.90-4.90 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, H), 7.41-7.53 (m, H), 7.56 (bs, NH), 8.18 (d, H), 8.29 (d, H), 9.21 (s, 2H).

Step 2: Hydrogen chloride gas is bubbled into a solution of 3-([2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carbonyl]-amino)-methyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (3.76 mmol) in DCM (20 mL) and the reaction is stirred at room temperature for 2 hours. The mixture is concentrated *in vacuo* to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (piperidin-3-ylmethyl)-amide hydrochloride as a solid. MS 415 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.22-1.50 (m, 2H), 1.68-1.90 (m, H), 1.90-2.06 (bs, 2H), 2.06-2.17 (bs, 6H), 2.73-3.04 (m, 2H), 3.24-3.50 (m, H), 7.24-7.35 (m, H), 7.48-7.60 (m, H), 8.19 (d, H), 8.34 (d, H), 9.23 (s, 2H).

Step 3: Methanesulfonyl chloride (0.523 mmol) is added to a stirred solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (piperidin-3-ylmethyl)-amide hydrochloride (0.523 mmol) and triethylamine (2.62 mmol) in DCM (20 mL) at 0°C. The mixture is stirred at 0°C for an hour, and then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is washed with water (20 mL). The organic layer is separated, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel column chromatography eluting with EtOAc to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide as a solid. MS: 393 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.43-1.95 (m, 4H), 2.10-2.23 (bs, H), 3.04-3.50 (m, 5H), 3.60-3.78 (m, H), 6.71-6.90 (bs, N-H), 7.18-7.23 (m, H), 7.42-7.57 (m, H), 8.18-8.37 (q, 2H), 9.20 (s, 2H).

Example 104

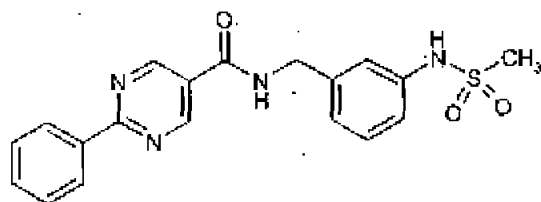
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-dimethanesulfamoyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide



Dimethanesulfamoyl chloride (0.632 mmol) is added to a stirred solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (piperidin-3-ylmethyl)-amide trihydrochloride (0.632 mmol) and triethylamine (3.16 mmol) in DCM (20 mL) at 0°C. The mixture is stirred at 0°C for an hour, and then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is diluted with DCM (10 mL) and washed with water (30 mL). The organic layer is separated, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue is triturated with EtOAc to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-dimethanesulfamoyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide (245 mg) as a solid. MS: 422 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37-1.69 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 2H), 2.03-2.17 (bs, H), 2.81 (s, 6H), 3.09-3.20 (m, H), 3.21-3.50 (m, 4H), 3.60-3.75 (m, H), 6.83-6.98 (bs, N-H), 7.16-7.28 (m, H), 7.42-7.55 (m, H), 8.16-8.33 (q, 2H), 9.20 (s, 2H).

Example 105

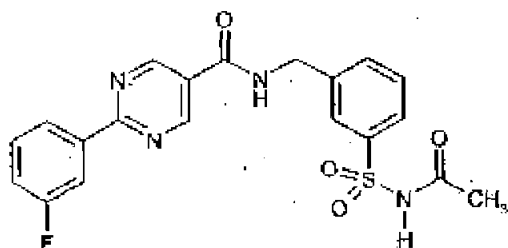
2-(Phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonylamino-benzylamide



Methanesulfonyl chloride (0.553 mmol) is added to a stirred solution of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide (Example 115, 0.526 mmol) and triethylamine (1.05 mmol) in DCM (20 mL) at 0°C. The mixture is stirred at room temperature for an hour. The reaction mixture is quenched with 5% HCl and extracted with DCM (20 mL). The organic layer is separated, washed with water (20 mL) and brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel column chromatography eluting with 0-5% MeOH in DCM to afford 2-(phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonylamino-benzylamide (200 mg) as a solid. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (s, 3H), 4.76-4.72 (m, 2H), 7.00 (bs, N-H), 7.05-7.23 (m, 2H), 7.27-7.60 (m, 5H), 8.40-8.53 (m, 2H), 9.16 (s, 2H).

Example 106

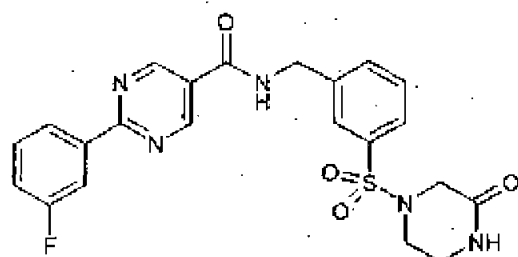
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-acetylsulfamoyl-benzylamide



To a solution of potassium carbonate (1.22 mmol) and N-acetyl-3-aminomethyl-benzenesulfonamide (1.22 mmol) in EtOAc (10 mL) and water (10 mL) is added a solution of 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid chloride (1.22 mmol) in acetate (10 mL) at 0°C, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is acidified with 5% HCl to pH 2-3 and extracted with EtOAc. The organic layer is separated, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The residue is purified by silica gel column chromatography eluting with EtOAc to afford 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-acetylsulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 429 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.95-4.00 (d, 3H), 4.85 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, H), 7.41-7.62 (m, H), 7.66-7.83 (d, 2H), 7.88-7.95 (d, H), 8.04 (s, H), 8.12-8.23 (m, H), 8.26-8.37 (d, H), 9.26-9.34 (m, 2H).

Example 107

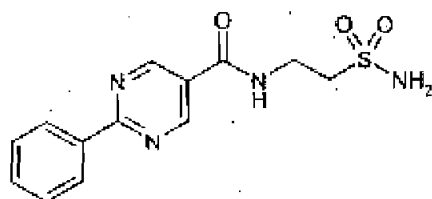
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-oxo-piperazine-1-sulfonyl)-benzylamide



Following procedures similar to those of Example 106, but substituting 4-(3-aminomethyl-benzenesulfonyl)-piperazin-2-one for N-acetyl-3-aminomethyl-benzenesulfonamide, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-oxo-piperazine-1-sulfonyl)-benzylamide as a solid. MS: 470 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.16 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.34-7.47 (m, H), 7.56-7.77 (m, 4H), 7.80 (s, N-H), 8.01-8.18 (m, 2H), 8.28 (d, H), 9.29 (s, 2H), 9.45 (t, N-H).

Example 108

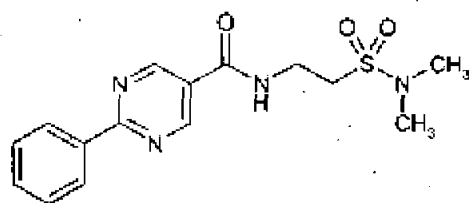
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-sulfamoyl-ethyl)-amide



To a solution of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid chloride (1.51 mmol) and 2-amino-ethanesulfonic acid amide (1.51 mmol) in DCM (15 mL) is added diisopropylethylamine (4.53 mmol). The mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is concentrated in vacuo. The residue is washed with water and DCM to afford 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-sulfamoyl-ethyl)-amide as a solid. MS: 307 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.25 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 6.93 (s, N-H), 7.47-7.60 (m, 3H), 8.36-8.48 (m, 2H), 8.92-9.15 (m, N-H), 9.16-9.36 (m, 2H); IC₅₀ = 55 nM.

Example 109

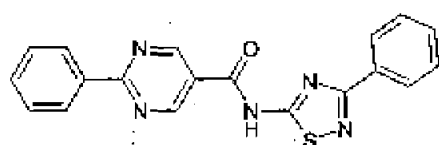
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-dimethylsulfamoyl-ethyl)-amide



Following procedures similar to those of Example 108 but substituting 2-dimethylamino-ethanesulfonic acid amide for 2-amino-ethanesulfonic acid amide, there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-dimethylsulfamoyl-ethyl)-amide as a solid. MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76 (s, 6H), 3.29 (t, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 9.06 (bs, N-H), 9.20 (s, 2H); IC₅₀ = 82 nM.

Example 110

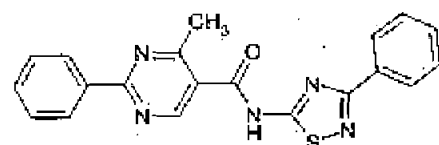
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide



To a suspension of 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (400 mg, 2 mmol) in DCM (10 mL), oxalyl chloride (0.2 mL, 2.3 mmol) is added at 0°C followed by DMF (0.23 mL, 3 mmol). The mixture is stirred at 0°C for 20 minutes, warmed to room temperature and stirred for 20 additional min. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in DCM and 3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-ylamine (248 mg, 1.4 mmol) is added followed by NMP (0.5 mL). The mixture is stirred at room temperature for two hours, and cooncentrated *in vacuo*. The residue is triturated in DCM to afford 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide (300 mg) as a solid. MS: 360 (M+H); IC₅₀ = 30 nM.

Example 111

4-Methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide



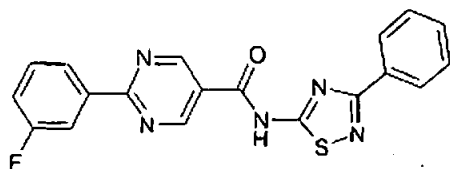
Following procedures similar to those of Example 110 but substituting 4-methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, there is prepared

4-methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide

MS: 374 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.77 (s, 3H), 7.54-7.60 (m, 6H), 8.23 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), 13.88 (s, 1H).

Example 112

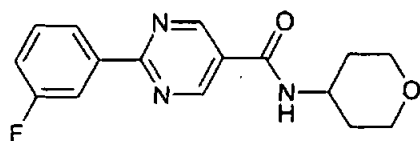
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)amide



Following procedures similar to those of Example 110 but substituting 2-(3-fluoro-phenyl) pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)amide. MS: 378 (M+H).

Example 113

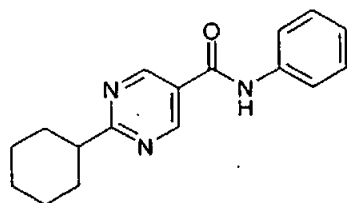
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide



Following procedures similar to those of Example 110 but substituting 2-(3-fluoro-phenyl) pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid, and substituting tetrahydro-pyran-4-ylamine for 3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-ylamine, there is prepared 2-(3-fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide. MS: 302 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.60-1.64 (m, 2H), 1.81-1.84 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.38-3.45 (t, 2H), 3.88-3.92 (d, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.62 (q, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.27 (s, 2H).

Example 114

2-Cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide

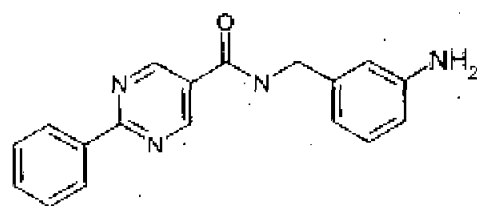


Step 1. To a solution of cyclohexanecarboxamide hydrochloride (1 g, 7.9 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) is added sodium 3,3-dimethoxy-2-carbomethoxyprop-1-en-1-oxide (1.82 g, 9.2 mmol) and the reaction mixture is heated at 100°C under N₂ for 3 hours. The reaction is cooled to room temperature and water (59 mL) is added. The mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with saturated aqueous brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford 2-cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.5 g, 29%) as a solid. MS: 221 (M+H).

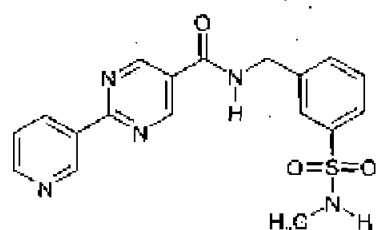
Step 2. A solution of 2-cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid methyl ester (0.97 g, 4.39 mmol) and aqueous LiOH (1 M, 4.39 mL) in MeOH (6 mL) is stirred at room temperature overnight. MeOH is evaporated *in vacuo*, and the aqueous solution is treated with 3 N HCl to adjust the pH to between 2 and 3. The resulting precipitate is filtered off, washed with water and dried *in vacuo* to afford 2-cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (0.2 g, 22%) as a solid. MS: 207 (M+H).

-77-

Step 3. A mixture of 2-cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (100 mg, 0.48 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (74.2 mg, 0.55 mmol), and PS-DCC (505 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol) in DMF (8 mL) is shaken at room temperature for 15 minutes, and aniline (30 mg, 0.32 mmol) is added. The mixture is shaken at room temperature for 18 hours, PS-trisamine (388 mg, 3.75 mmol/g, 1.45 mmol) is added and the mixture is continually shaken at room temperature for 18 hours. The solid is filtered and washed with DCM. The filtrate is concentrated *in vacuo* to afford 2-cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide (45.6 mg, 51%) as a solid. MS: 282 (M+H); IC₅₀ = 4960 nM.

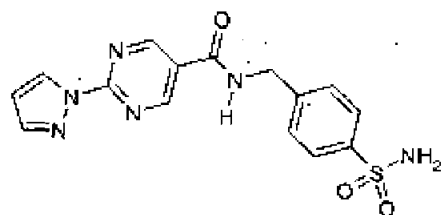
Example 1152-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide

Following procedures similar to those of Example 8, but substituting 3-amino-benzylamine for 2,2-dioxo2,3-dihydro-1H-2λ⁶-benzo[c]isothiazol-5-ylamine there is prepared 2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide as a solid. MS: 305 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.52 (s, 2H), 6.60-6.75 (m, 2H), 6.77 (bs, N-H), 7.07 (t, H), 7.47-7.59 (m, 3H), 8.44-8.53 (m, 2H), 9.23 (s, 2H).

Example 1162-(3-Pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide

A mixture of 2-(3-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid hydrochloride (237 mg 1 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate (380 mg, 1 mmol) in dry DMF (15 mL) is treated with diisopropylethylamine (0.36 mL) and stirred at room temperature for 30 min. 3-Methylsulfamoylbenzylamine hydrochloride (355 mg, 1.5 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 24 hours. The solvent is removed and the residue is partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃. The organic phase is separated, washed with water and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is triturated with EtOAc. The resulting solid is filtered, washed with ether to afford 2-(3-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide (185 mg, 48%). MS: 384 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.43 (d, 3H), 4.65 (d, 2H), 7.45-7.55 (q, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.72-8.80 (m, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.55 (m, 2H).

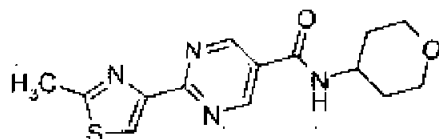
Example 1172-Pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide



Following procedures similar to those of Example 116 but substituting 2-pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-pyridyl)pyrimidine-5-carboxylic acid hydrochloride, and substituting 4-aminomethyl-benzenesulfonamide hydrochloride for 3-methylsulfamoylbenzylamine hydrochloride there is prepared 2-pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide as a solid. MS: 359 (M+H); IC₅₀ = 266 nM.

Example 118

2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide



Following procedures similar to those of Example 116 but substituting 2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid for 2-(3-pyridyl)pyrimidine-5-carboxylic acid hydrochloride, and substituting tetrahydro-pyran-4-ylamine for 3-methylsulfamoylbenzylamine hydrochloride there is prepared 2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide as a solid. MS: 305 (M+H); IC₅₀ = 82 nM.

Following the general procedures described in the above examples, the following compounds can be made:

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-methyl-oxazol-2-yl)-amide,
- Methoxyimino-{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfanyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide,
- 2-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzothiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
- (R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylmethyl)-amide,
- 5-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(2-amino-thiazol-4-yl)-phenyl]-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-ethyl]-amide,
- [3-({[2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester,

- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-2-methyl-propylsulfamoyl)-
 5 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-hydroxy-butylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylsulfamoyl]-
 10 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-isobutylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
 15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-
 amide, and
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-
 20 amide.

***IN VITRO* ASSAY PROTOCOLS TO IDENTIFY INHIBITORS OF HEMATOPOIETIC PGD2 SYNTHASE**

- 25 The compounds of the present invention can be tested for enzymatic inhibiting activity against PGD2
 Synthase according to either one of the following assays.

Assay 1: Fluorescence Polarization Assay

- 30 As described in PCT publication WO 2004/016223, Example II.

Assay 2: Enzyme Immunoassay (EIA) method

I. Assay solutions

- a. Preparation of 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 buffer (pH 7.4)
 35 Prepare 0.1 M KH_2PO_4 from 1M KH_2PO_4 (Sigma, Cat# P-8709)
 Prepare 0.1 M K_2HPO_4 from powder of K_2HPO_4 (Fisher, BP363-500)
 Mix 0.1 M K_2HPO_4 with 0.1 M KH_2PO_4 to adjust pH to 7.4.
 b. Preparation of 0.5% γ -globulin
 Add 0.1 g of γ -globulin (Sigma, Cat# G-5009) to 20 mL 0.1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 buffer (pH
 40 7.4) and make 1-mL/vial aliquots and store in $-80^\circ C$.
 c. Preparation of 100 mM GSH

Add 307 mg of GSH (Sigma, Cat# G-6529) to 10 mL 0.1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 buffer (pH 7.4) and store at - 80°C.

d. Preparation of Reaction buffer:

198 mL of 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 buffer (pH 7.4)

2 mM GSH – Prepared from 100 mM GSH

0.4 g Glycerol

2 mL of 0.5% γ -globulin

Add 0.4 g of glycerol and 2 mL of 0.5% γ -globulin to 198 mL of 0.1 M K_2HPO_4/KH_2PO_4 buffer (pH7.4).

Add 0.4 mL of 100 mM GSH to 19.6 ml reaction buffer before the assay (enough for two 96-well plates).

e. Preparation of $FeCl_2$ /citric acid stopping solution: (8 mg/mL $FeCl_2$, 0.1 M citric acid)

Add 40 mg fresh $FeCl_2$ (IGN, Cat# 158046) to 5 ml 0.1 M citric acid (Sigma, Cat# C0759).

f. Preparation of MOX reagent:

10% EtOH - Add 1 mL of EtOH to 9 mL of ultra pure H_2O

Dissolve 0.1 g of methoxylamine (Cayman, Cat# 400036/) in 10% EtOH (10 mL).

Add 0.82 g of sodium acetate (Cayman, Cat#400037) to MOX solution and dissolve.

II. Materials and Method

Dimethylsulfoxide (DMSO; Sigma; Cat# D2650)

Prostaglandin D2-MOX express EIA kit (Caymen Chemical, Catalog No.500151)

Before the assay, cool down 10 mL of acetone in polypropylene tubes and empty 96 well plates in ice. All the procedures except compound dilution are performed on ice.

III. Compound dilution

1. Dilute compound in DMSO

Vol of DMSO stock solution (μ L)	DMSO (μ L)	Compound concentration (mM)
4 μ L of 10 mM	6 μ L	4
3 μ L of 4 mM	6 μ L	1.3333
3 μ L of 1.33 mM	6 μ L	0.4444
3 μ L of 0.44 mM	6 μ L	0.1481
3 μ L of 0.148 mM	6 μ L	0.0494
3 μ L of 0.049 mM	6 μ L	0.0165
3 μ L of 0.016 mM	6 μ L	0.0055

2. Add 2 μ L of each above concentration of compound to 38 μ L of reaction buffer in 96-well plates and mix.

IV. Enzyme and substrate solution preparation

1. Preparation of 0.39 ng/ μ L enzyme solution (0.35 ng/ μ L at final after compound addition).
Mix 4 μ L of 4 mg/mL human h-PGDS with 396 μ L of reaction buffer (to give enzyme concentration 40 μ g/mL). Add 46.8 μ L of 40 μ g/mL h-PGDS to 4.753 mL of reaction buffer to give a total volume of 4.8 mL.
2. Preparation of Substrate Solution (PGH2): Add 0.375 mL of 0.1 mg/mL of PGH2 to 1.625 mL acetone.

V. Enzyme reaction:

1. Add 60 μ L of enzyme solution to compound well and positive control (without compound) in U-bottom polypropylene plate on ice.
2. Add 60 μ L of reaction buffer and 6.6 μ L of 5% DMSO in reaction buffer into negative control wells in the plate.
3. Add 6.6 μ L of diluted compound in reaction buffer to the compound wells and mix.
4. Add 6.6 μ L of 5% DMSO in reaction buffer to the positive control well.
5. Incubate the plate in ice for at least 30 min.
6. Add 20 μ L of substrate (PGH2) solution to compound, negative and positive control wells in the U-bottom 96 well plate on ice.
7. Dry the plate in cold room for about 25-28 min.
8. Pipette 45 μ L of enzyme solution (above) into 96-wells with dried PGH2 and mix 3 times. Incubate on the ice for 1 min.
9. Add 45 μ L of FeCl_2 solution into each wells and mix.
10. Add 90 μ L of MOX solution and mix.
11. Incubate for 30 min at 60°C.
12. Dilute the samples 2500X with EIA buffer.

VI. EIA assay

Perform the assay according to the procedure in EIA kit provided by Cayman. Total PGD2 levels (pg/mL) were determined in the samples by EIA kits (Cayman Chemical, Catalog No. 500151)

Calculate amount of PGD2 as below

Calculated % Positive control according to the equation below;

$$\% \text{Positive control} = (\text{Compound value} - \text{Negative control}) / (\text{Positive value} - \text{Negative control value}) \times 100.$$

$$\% \text{Positive control} = \frac{(\text{Compound value} - \text{Negative control})}{(\text{Positive value} - \text{Negative control value})} \times 100$$

Compound value = PGD2 levels (pg/mL) obtained from the standard curve in EIA assay for the samples with compound

Negative control value = PGD2 levels (pg/mL) obtained from the standard curve in EIA assay for the samples without enzyme

- 5 Positive control value = PGD2 levels (pg/mL) obtained from the standard curve in EIA assay for the samples with enzyme but without compound

IC₅₀s are determined by excel fit to get the x value when $y=1/2Y_{max}$ using 4 parameter logistic model for the IC₅₀ curves.

10

Results

Compounds within the scope of the invention produce 50% inhibition in the Fluorescence Polarization Assay or the EIA assay at concentrations within the range of about 1 nanomolar to about 30 micromolar. The IC₅₀s for Examples 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 and 114 obtained by the Fluorescence Polarization Assay, and the IC₅₀s for Examples 1, 30, 38, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 and 118 obtained by the EIA assay are reported in the "EXAMPLE" section herein.

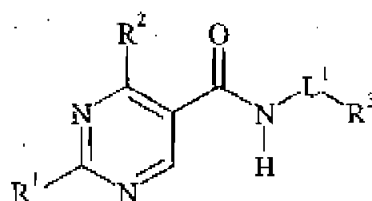
15

The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof.

20

We claim:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 is aryl, heteroaryl, or (C_5-C_6) -cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C_1-C_6) -alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_1-C_4) -haloalkyl or (C_1-C_4) -haloalkoxy;

R^2 is hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl;

R^3 is $-P(=O)-(alkoxy)_2$, or $Y^1Y^2N-SO_2-$,

cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl,

each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,

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

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,

haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which

is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy,

carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$, and

when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is also optionally substituted by oxo;

L^1 is a bond, or (C_1-C_6) -alkylene optionally substituted by hydroxy or when R^3 is optionally substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, then the (C_1-C_6) -alkylene is also optionally substituted by $-P(=O)-(alkoxy)_2$;

R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or alkyl,

R^7 is alkyl optionally substituted by hydroxy, halo or alkoxy, or

aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, wherein the aryl, heteraryl or the aryl or heteroaryl moiety of the arylalkyl or heteroarylalkyl is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, alkoxy or haloalkoxy; and

5 Y¹ and Y² are each independently:

hydrogen,

alkyl optionally substituted by:

hydroxy, carboxy, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, cycloalkylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, cycloalkylaminocarbonyl, alkoxy optionally substituted with hydroxy, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or

cycloalkyl optionally substituted by carboxy, or

Y¹ and Y² together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclyl optionally containing another heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, wherein the heterocyclyl is optionally substituted with alkyl or oxo; or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, five or six-membered heteroaryl, or (C₅-C₆)-cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provide that when R¹ is phenyl or six membered heteroaryl, then it is only optionally substituted at the ortho or meta position.

5. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl, oxodiazolyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or pyridyl, each of which is optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-

haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted at the ortho or meta position by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to claim 1, wherein R¹ is 2-fluorophenyl or 3-fluorophenyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The compound according to claim 1, wherein R² is hydrogen, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 1, wherein R² is methyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound according to claim 1, wherein L¹ is a bond, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound according to claim 1, wherein L¹ is (C₁-C₃)-alkylene, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound according to claim 1, wherein L¹ is -CH₂-, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound according to claim 1, wherein R³ is cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁶)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

$R^7-SO_2-NR^6$ -, $R^7-C(=O)-NR^6$ -, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-, or alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,

haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo

or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which

is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy,

carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, or $Y^1Y^2N-SO_2$ -, and

when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is also

optionally substituted by oxo,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound according to claim 1, wherein R^3 is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl,

oxodiazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl, benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-

thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl,

indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is

optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)$ -, Y^1Y^2N -, $Y^1Y^2N-C(=O)$ -, $Y^1Y^2N-C(=O)-O$ -, $Y^1Y^2N-SO_2$ -,

$R^7-SO_2-NR^6$ -, $R^7-C(=O)-NR^6$ -, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, $Y^1Y^2N-SO_2$ -, $R^7-SO_2-NR^6$ -,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo, haloalkyl,

alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, or

alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl,

or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which is

optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy,

alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N -, or $Y^1Y^2N-SO_2$ -, and

when R^3 is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-

benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound according to claim 1, wherein:

R³ is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, oxodiazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl, benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is optionally substituted by:

nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or

alkyl optionally substituted by:

halo, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl, -P(=O)-(alkoxy)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo, or heterocyclyl optionally substituted by Y¹Y²N-, and

when R³ is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-

benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo; and

Y¹ and Y² are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The a compound according to claim 1, wherein R³ is phenyl optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

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

R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-alkylene-SO₂-(C₁-C₄)-alkylene-, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of

which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, -P(=O)-(alkoxy)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo, haloalkyl,

alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, or

alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl,

or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which is

optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy,

alkoxycarbonyl, -P(=O)-(alkoxy)₂, Y¹Y²N-, or Y¹Y²N-SO₂-,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound according to claim 1, wherein:

R³ is phenyl optionally substituted by:

nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or alkyl optionally substituted by:

halo, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- ,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo, or

heterocyclyl optionally substituted by Y^1Y^2N- , and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound according to claim 1, wherein R^3 is phenyl optionally substituted by:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound according to claim 1, wherein:

R^3 is phenyl optionally substituted by:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The compound according to claim 1, which is

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid benzylamide

2-Pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isothiazol-5-yl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [1-(1H-imidazol-2-ylmethyl-piperidin-4-yl)]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-yl]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-amide,

(R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ylmethyl)-phenyl]-amide,

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-acetylamino-pyridin-3-yl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylcarbamoyl-phenyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-hydroxy-cyclohexyl)-amide,
5 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid,
{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methylsulfamoyl-benzylamide,
10 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-dimethylsulfamoyl-benzylamide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyridin-2-ylamide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide,
15 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-yl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-sulfamoyl-phenyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amide,
20 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide,
2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide,
25 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide,
2-(3,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
2-(2,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
2-(4-difluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
2-(2-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
30 2-(3-pyridyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-ethylsulfamoyl-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-ethoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclopropylsulfamoyl-benzylamide,
35 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-methoxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-methoxy-butylsulfamoyl)-benzylamide,
2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclohexylsulfamoyl-benzylamide,
40 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethylsulfamoyl)-
benzylamide,

- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethylsulfamoyl]-
 5 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)methyl]-sulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylsulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propylsulfamoyl]-
 10 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diethylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-
 15 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(5-dimethylamino-pentylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diisopropylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-
 benzylamide,
 20 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide,
 25 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 30 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzeneamide,
 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,4-dimethoxyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amide,
 35 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 4-Methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-morpholin-4-ylbenzylamide,
 40 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid methyl ester,
 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid,

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (benzofuran-5-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-carbamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 5 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethyl]-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 10 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-butyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-ethyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 {Phenyl-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-methyl}-phosphonic acid diethyl ester,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide,
 15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-dimethanesulfamoyl-piperidin-3-ylmethyl)-amide,
 2-(Phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-acetylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-oxo-piperiazine-1-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-sulfamoyl-ethyl)-amide,
 20 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-dimethylsulfamoyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
 4-Methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 25 2-Cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide,
 2-(3-Pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 30 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-methyl-oxazol-2-yl)-amide,
 Methoxyimino-{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfanyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide,
 2-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzothiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
 35 (R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylmethyl)-amide,
 5-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(2-amino-thiazol-4-yl)-phenyl]-amide,
 40 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isindol-2-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
 amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-ethyl]-amide,
[3-({[2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

5 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propylsulfamoyl)-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-2-methyl-propylsulfamoyl)-benzylamide,

10 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-hydroxy-butylsulfamoyl)-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylsulfamoyl]-benzylamide,

15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-isobutylsulfamoyl-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

20 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide, or

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 25. A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

30 26. A method for treating an allergic or inflammatory disorder in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

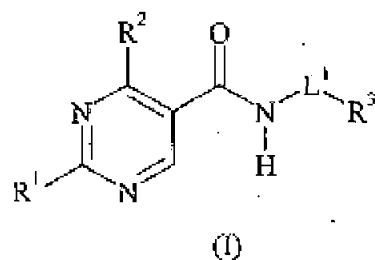
35 27. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is allergic rhinitis.

28. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is asthma.

40 29. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

This invention is directed to a compound of formula (I):



5 wherein R¹, R², R³ and L¹ are as defined herein, a pharmaceutical composition comprising the compound, and the use of the compound to treat allergic and/or inflammatory disorders, particularly disorders such as allergic rhinitis, asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

COMPUESTOS DE PIRIMIDINA AMIDA COMO INHIBIDORES DE PGDS

CAMPO DE LA INVENCION

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

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

- 20 Se ha demostrado que la exposición local a alérgenos en pacientes con rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica produce una rápida elevación de los niveles de prostaglandina D₂ "(PGD₂)" en los fluidos de lavado nasal y bronquial, lágrimas y fluidos de cámaras cutáneas. La PGD₂ tiene muchas acciones inflamatorias, tales como un aumento de la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, un aumento de la resistencia de las vías
- 25 respiratorias nasales, un estrechamiento de las vías respiratorias e infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y la tráquea. La PGD₂ es el producto principal de la acción de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico producido a partir de los mastocitos tras un estímulo inmunológico [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* 129, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente importante de PGD₂, intervienen de manera
- 30 clave en la inducción de la respuesta alérgica en condiciones tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights in the role of the mast cell in asma, *Clin. Exp. Allergy* 33, 550-556, 2003].

- 35 En presencia de compuestos de sulfhidrilo, la PGD₂ se forma por la isomerización de PGH₂, un precursor común de los prostanoïdes, por la acción catalítica de la prostaglandina D sintasa "(PGDS)". Hay dos isoformas de la enzima PGDS: L-PGDS; y H-PGDS. La H-PGDS es una enzima citosólica que se distribuye en los tejidos periféricos, y que se localiza en las células

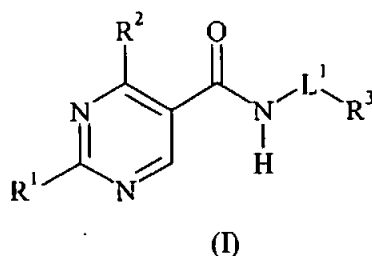
presentadoras de antígenos, mastocitos, megacariocitos y linfocitos Th2. La acción de la PGD2 producida está mediada por receptores acoplados a proteínas G: prostaglandina D "(DP)" y crTH2. Véase (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade y O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, y (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2002.

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

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

SUMARIO DE LA INVENCION

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



20

en la que:

- R^1 es arilo, heteroarilo o cicloalquilo (C_3-C_6), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo; alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4);
- R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);
- R^3 es $-P(=O)-(alcoxi)_2$ o $Y^1Y^2N-SO_2-$,
cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,
 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilenilo (C_1-C_4)- SO_2 -alquilenilo (C_1-C_4)-
, o

30

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

5 arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcoxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

10 arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y

cuando R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, también está opcionalmente sustituido con oxo;

15 L^1 es un enlace o alquileo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o cuando R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, entonces el grupo alquileo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con $-P(=O)-(alcoxi)_2$;

20 cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo,

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

arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde el grupo arilo o heteroarilo o el resto arilo o heteroarilo del grupo arilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcoxi o haloalcoxi; y

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

hidrógeno,

alquilo opcionalmente sustituido con:

30 hidroxilo, carboxi, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo,

alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo,

cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o

35 cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxi, o

Y^1 e Y^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;

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

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

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) en un paciente en necesidad de ello administrando al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición de Expresiones

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, debe entenderse que las siguientes expresiones, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

"Acilo" significa $H-CO-$ o (grupo alifático o ciclíl)- $CO-$. Un acilo preferido incluye alcanilo inferior que contiene un alquilo inferior. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo, palmitoilo, acrililo, propinoilo y ciclohexilcarbonilo.

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

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

"Alcoxycarbonilo" significa alquil-O-CO-. Los ejemplos de alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *i*-butiloxycarbonilo.

"Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono. Un alquilo preferido tiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de

carbono. Un alquilo más preferido es alquilo inferior. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquilo lineal que puede ser lineal o ramificada.

5

"Alquilamino" significa alquil-NH-. Un alquilamino preferido es alquilamino (C_1-C_6). Los ejemplos de alquilamino incluyen metilamino y etilamino.

10

"Alquileno" significa un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquileno preferido es el alquileno inferior que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquileno incluyen metileno, etileno, propileno y butilenos.

15

"Alquilsulfonilo" significa alquil-SO₂-. Un alquilsulfonilo preferido es alquilsulfonilo (C_1-C_6). Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen CH₃-SO₂- y CH₃CH₂-SO₂-.

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

20

"Alquinilo" significa un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Un alquinilo preferido tiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Un alquinilo más preferido tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo se unen a una cadena alquinilo lineal.

25

"Alquinilo inferior" significa de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en una cadena de alquinilo lineal que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, *n*-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, *n*-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.

"Aroilo" significa aril-CO-. Los ejemplos de aroilo incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

30

"Ariilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono. Un ariilo preferido incluye de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos de ariilo incluyen fenilo y naftilo.

35

"Ariilalcoxi" significa ariilalquil-O-. Los ejemplos de ariilalcoxi incluyen benciloxi y 1- o 2-naftilenometoxi.

"Ariilalcoxycarbonilo" significa ariilalquil-O-CO-. Los ejemplos de ariilalcoxycarbonilo incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo.

- "Arlalquilo" significa aril-alquil-. Un arilalquilo preferido contiene un resto alquilo (C_1-C_6). Los ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilenometilo.
- 5 "Arlalquilsulfonilo" significa aril-alquil-SO₂-. Un arilalquilsulfonilo preferido contiene un resto alquilo (C_1-C_6). Los ejemplos de arilalquilsulfonilo incluyen bencilsulfonilo.
- 10 "Arlcicloalquenilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Un arilcicloalquenilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. Un arilcicloalquenilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquenilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de arilcicloalquenilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.
- 15 "Arlcicloalquilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un arilcicloalquilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un arilcicloalquilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de arilcicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidro-naftileno.
- 20 "Arlheterociclenilo" significa un arilo y heterociclenilo condensados. Un arilheterociclenilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclenilo del arilheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El
- 25 átomo de nitrógeno de un arilheterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclenilo del arilheterociclenilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de arilheterociclenilo incluyen 3H-indolinilo, 1H-2-oxoquinolilo, 2H-1-oxoisoquinolilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroquinolinilo, 1,2-dihidroisoquinolinilo y 3,4-dihidroisoquinolinilo.
- 30 "Arlheterociclilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un heterociclarilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un arilheterociclilo se une a través de cualquier átomo del resto heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclilo del arilheterociclilo define que está presente al menos un
- 35 átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un arilheterociclilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del arilheterociclilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de arilheterociclilo

incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo, 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

- 5 "Arioxi" significa un aril-O-. Los ejemplos de arioxi incluyen fenoxi y naftoxi.

"Arioxicarbonilo" significa aril-O-CO-. Los ejemplos de arioxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

- 10 "Los compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretenden incluir compuestos de Fórmula (I) como se ha descrito anteriormente en este documento, hidratos, solvatos y N-óxidos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el contexto así lo permita. Análogamente, la referencia a intermedios, reivindicados o no por sí mismos, pretende incluir sus sales, N-óxidos y solvatos, donde el contexto así lo permita.

15

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

20

- 25 "Cicloalquenilarilo" significa un arilo y cicloalquenilo condensados. Un cicloalquenilarilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquenilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de cicloalquenilarilo incluyen 1,2-dihidronaftileno e indeno.

- 30 "Cicloalquenilheteroarilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. Un cicloalquenilheteroarilo preferido es aquél cuyo heteroarilo arilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquenilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un cicloalquenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de
- 35

cicloalquienilheteroarilo incluyen 5,6-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroisoquinolilo, 5,6-dihidroquinoxalinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-dihidrobenzoxazolilo.

- 5 "Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos, saturados, no aromáticos, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, particularmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los sistemas de anillos preferidos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y tales sistemas de anillos preferidos se denominan también "inferiores". Los ejemplos de cicloalquilo
- 10 monocíclico incluyen ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo multicíclico incluyen 1-decalina, norbornilo y adamant-(1- o 2-)ilo.

- "Cicloalquilarilo" significa un arilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilarilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a
- 15 aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquilarilo se une a través de cualquier átomo del resto cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. Los ejemplos de cicloalquilarilo incluyen 1,2,3,4-tetrahydro-naftileno.

- "Cicloalquileno" significa un grupo cicloalquilo bivalente que tiene de aproximadamente 4 a
- 20 aproximadamente 8 átomos de carbono. Un cicloalquileno preferido incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo; y tales sistemas de anillos preferidos se denominan también "inferiores". Los puntos de unión sobre el grupo cicloalquileno incluyen patrones de unión 1,1-, 1,2-, 1,3- o 1,4- y cuando puede aplicarse, la relación estereoquímica de los puntos de unión es *cis* o *trans*. Los ejemplos de cicloalquileno
- 25 monocíclico incluyen (1,1-, 1,2- o 1,3-)ciclohexileno y (1,1- o 1,2-)ciclopentileno.

- "Cicloalquilheteroarilo" significa heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un cicloalquilheteroarilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a
- 30 aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un cicloalquilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un cicloalquilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno
- 35 básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del cicloalquilheteroarilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de cicloalquilheteroarilo incluyen 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-bencimidazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.

"Ciclilo" significa cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo.

5 "Dialquilamino" significa (alquil)₂-N-. Un dialquilamino preferido es (alquil C₁-C₆)₂-N-. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.

"Halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos particulares de halo o halógeno son flúor o cloro.

10 "Haloalcoxi" significa alcoxi sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalcoxi preferidos son los alcoxi inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalcoxi más preferidos son los alcoxi inferiores sustituidos con un halógeno.

15 "Haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno a tres grupos halo. Los haloalquilos preferidos son alquilos inferiores sustituidos con uno a tres halógenos. Los haloalquilo más preferidos son alquilos inferiores sustituidos con un halógeno.

"Heteroaróilo" significa heteroaril-CO-. Los ejemplos de heteroaróilo incluyen tiofenoílo, nicotinoílo, pirrol-2-ilcarbonilo y piridinoílo.

20

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o multicíclicos de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sistemas de anillos aromáticos particulares incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, e incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños anulares más particulares de cada anillo del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes del heteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxilo, también incluye su tautómero correspondiente. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofuranilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo.

25

30

35

"Heteroarilalquilo" significa heteroaril-alquil-. Un heteroarilalquilo particular contiene un resto alquilo (C_1-C_4). Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen tetrazol-5-ilmetilo.

- 5 "Heteroarilcicloalquenilo" significa un heteroarilo y cicloalquenilo condensados. Un heteroarilcicloalquenilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilcicloalquenilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como
- 10 prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquenilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquenilo incluyen
- 15 5,6-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroisoquinolilo, 5,6-dihidroquinoxalinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 4,5-dihidro-1H-bencimidazolilo y 4,5-di-hidrobenzoxazolilo.

- "Heteroarilcicloalquilo" significa un heteroarilo y cicloalquilo condensados. Un heteroarilcicloalquilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a
- 20 aproximadamente 6 átomos en el anillo y el cicloalquilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilcicloalquilo se une a través de cualquier átomo del cicloalquilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo
- 25 del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilcicloalquilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno de la porción heteroarilo del heteroarilcicloalquilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilcicloalquilo incluyen 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-bencimidazolilo y
- 30 4,5,6,7-tetrahidrobenzoxazolilo.

- "Heteroarilheterociclenilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heteroarilheterociclenilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5
- 35 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilheterociclenilo se une a través de cualquier átomo del heterociclenilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heteroarilheterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilazaheterociclenilo puede ser un

- átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido, S- óxido o S,S-dióxido correspondiente.
- 5 Los ejemplos de heteroarilheterociclenilo incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.
- 10 "Heteroarilheterociclilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heteroarilheterociclilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heteroarilheterociclilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como
- 15 prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo condensado define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heteroarilheterociclilo condensado puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heteroarilheterociclilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido
- 20 correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heteroarilheterociclilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido, S- óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heteroarilheterociclilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,7]naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetrahidro[2,6]naftiridinilo.
- 30

- "Heteroariloxi" significa heteroaril-O-. Los ejemplos de heteroariloxi incluyen piridiloxi.
- 35 "Heterociclenilo" significa un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, en el que uno o más de los átomos de carbono en el sistema de anillos es/son heteroelemento(s) diferentes de carbono, por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre y que contiene al menos un doble

enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Un sistema de anillos no aromáticos particular incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos. Los tamaños anulares más particulares de cada anillo del sistema de anillos incluyen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo; y tales tamaños anulares preferidos se denominan también "inferiores". La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de heterociclenilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclenilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de azaheterociclenilo monocíclico incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidro- pirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo y 2-pirazolinilo. Los ejemplos de oxaheterociclenilo incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo y fluorodihidrofuranilo. Un ejemplo de oxaheterociclenilo multicíclico es 7-oxabicyclo[2,2,1]heptenilo. Los ejemplos de tioheterociclenilo monocíclico incluyen dihidrotiofenilo y dihidrotiopiranilo.

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

"Heterociclenilheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclenilo condensados. Un heterociclenilheteroarilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclenilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclenilheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heteroarilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclenilo del heterociclenilheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un azaheterociclenilheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterociclenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclenilo del

heterociclenilheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclenilheteroarilo incluyen 7,8-dihidro[1,7]naftiridinilo, 1,2-dihidro[2,7]-naftiridinilo, 6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 1,2-dihidro-1,5-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,6-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,7-naftiridinilo, 1,2-dihidro-1,8-naftiridinilo y 1,2-dihidro-2,6-naftiridinilo.

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

"Heterociclilarilo" significa un arilo y heterociclilo condensados. Un heterociclilarilo preferido es aquél cuyo arilo es fenilo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterociclilarilo se une a través de cualquier átomo del resto arilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como prefijo antes de la porción heterociclilo del heterociclilarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterociclilarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heterociclilo del heterociclilarilo también puede oxidarse opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterociclilarilo incluyen indolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 1H-2,3-dihidroisoindol-2-ilo y 2,3-dihidrobenz[f]isoindol-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isoquinolin-2-ilo.

"Heterocicliheteroarilo" significa un heteroarilo y heterociclilo condensados. Un heterocicliheteroarilo preferido es aquél cuyo heteroarilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo y el heterociclilo se compone de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. Un heterocicliheteroarilo se une a través de cualquier átomo del heterociclilo del mismo capaz de tal unión. La designación de aza, oxa o tio como

- prefijo antes de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterocicliheteroarilo define que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. El átomo de nitrógeno de un heterocicliheteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo del heterocicliheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido correspondiente. El átomo de nitrógeno o azufre de la porción heteroarilo o heterociclilo del heterocicliheteroarilo puede oxidarse también opcionalmente en el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos de heterocicliheteroarilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]quinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,7]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidrobenz[b][1,6]naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-9H-pirido[3,4-b]indol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-9H-pirido[4,3-b]indol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[3,4-b]indol-2-ilo, 1H-2,3,4,5-tetra-hidroazepino[4,3-b]indol-3-ilo, 1H-2,3,4,5-tetrahidroazepino[4,5-b]indol-2-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro[1,7]naftiridilo, 1,2,3,4-tetrahidro[2,7]naftiridilo, 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridilo, 3,4-dihidro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenilo, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridilo, 6,7-dihidro[5,8]diazanaftalenilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,5]-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,6]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,7]naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro[1,8]naftiridinilo y 1,2,3,4-tetrahidro[2,6]naftiridinilo.
- 20 "Alcarilo multicíclico" significa un sistema de anillos multicíclicos que incluye al menos un anillo aromático condensado al menos a un anillo no aromático que puede estar saturado o insaturado y puede contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de alcarilo multicíclico incluyen arilcicloalquenilo, arilcicloalquilo, arilheterociclenilo, arilheterociclilo, cicloalquenilarilo, cicloalquilarilo, cicloalquenheteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilheterociclenilo, heteroarilheterociclilo, heterociclenilarilo, heterocicleniheteroarilo, heterociclilarilo y heterocicliheteroarilo. Los grupos alcarilos multicíclicos preferidos son anillos bicíclicos que incluyen un anillo aromático condensado a un anillo no aromático y que pueden contener también en el sistema de anillos uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

- 35 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y a las sales de adición de bases, no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. En algunos casos, los propios compuestos pueden autoprotónar sitios básicos de la molécula y

formar una sal anfótera interna.

Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen las sales hidrobromuro, hidrocioruro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, láctato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamatos, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y laurilsulfonato. Véase, por ejemplo S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977), que se incorpora en este documento como referencia.

También pueden prepararse sales de adición de bases haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de base incluyen sales de metales y sales de aminas farmacéuticamente aceptables. Las sales de metales adecuadas incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, bario, cinc, magnesio y aluminio. Una sal de adición de bases particular es sal de sodio o sal de potasio. Las sales de adición de bases inorgánicas adecuadas se preparan a partir de bases de metales que incluyen hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio e hidróxido de cinc. Las sales de adición de bases de amina adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable, y particularmente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para uso médico. Amonio, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, onitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, deshidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo, lisina y arginina y dicitclohexilamina.

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

35 Realizaciones preferidas de la invención

Una realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros o cicloalquilo (C₅-C₆), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
- 5 halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con
- 10 halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que cuando R¹ es fenilo o heteroarilo de seis miembros, entonces sólo está sustituido en la posición orto o meta.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo u oxodiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un
- 15 hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo o piridilo, estando cada uno de ellos sustituido en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35

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

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

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

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

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

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

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

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

25

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

R³ es cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

30 acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxilo, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

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

35 alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,

arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo,

- amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcóxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o
- arilo, heteroarilo, aroilo, heteroaróilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, carboxi, alcóxicarbonilo, -
 5 $P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y
- cuando R^3 es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, también está opcionalmente sustituido con oxo,
- 10 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuranilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

- acilo, ciano, nitro, halo, hidroxí, carboxi, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,
 20 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilenilo (C_1-C_4)- SO_2 -alquilenilo (C_1-C_4)-, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

- halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, carboxi, alcóxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,
 25 arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcóxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o
- 30 arilo, heteroarilo, aroilo, heteroaróilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxí, carboxi, alcóxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y

- cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo,
- 35 o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo,

oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuranilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

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

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

alquilo opcionalmente sustituido con:

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

heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo, o

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

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

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

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

Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,

25 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquileo (C_1-C_4)- SO_2 -alquileo (C_1-C_4)-, o

alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$,

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

arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcóxicarbonilo, o

heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente

35 sustituido con oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroaróilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$,

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

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

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

- 5 nitro, halo, hidroxi, carboxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio,
alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo o
alquilo opcionalmente sustituido con:

- 10 halo, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo o heteroarilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- ,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, o
heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente
sustituido con oxo, o
heterociclilo opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- , y

- 15 cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alquilo opcionalmente
sustituido con hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo o heterociclilo
opcionalmente sustituido con alquilo,
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I) en la que R^3 es fenilo
opcionalmente sustituido con:

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

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

25

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

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

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

- 30 cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente hidrógeno, cicloalquilo o alquilo opcionalmente
sustituido con hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo o heterociclilo
opcionalmente sustituido con alquilo,
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 Otra realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I), que es

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

Fenilamida del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

- Fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida del ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2,2-Dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-
 5 pirimidina-5-carboxílico,
 [1-(1H-Imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 [2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (4-Hidroxí-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 20 4-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (3-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 30 [2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2H-Pirazol-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 (1-Metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Pirimidin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,

- 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 5 3-(2-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 10 3-(4-Metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 15 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 20 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-

- carboxílico,
- 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-
- 10 carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Sulfamoil-bencenoamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Benzofuran-5-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (1H-Indazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Morfolin-4-ilbencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster metílico del ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
- 30 Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
- (Benzofuran-5-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-Carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Hidroxietilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 4-(Morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [2-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,

- Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico,
 Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico,
 Éster dietílico del ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico,
 (3-Metanosulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 5 (1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 10 3-Acetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 25 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 30 (1-Fenil-etil)-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 35 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster terc-butílico del ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,

- 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-Isobutilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 (2-Metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, o
- (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

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

30

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

Por consiguiente, otra invención de este documento se refiere a un método para tratar a un paciente que padece de rinitis alérgica y/o asma que comprende administrar al paciente una

35

cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I).

Debe apreciarse que las referencias de este documento dirigidas al tratamiento incluyen terapia profiláctica para inhibir PGDS, así como para tratar afecciones agudas, crónicas o fisiológicas establecidas asociadas con PGDS para curar esencialmente a un paciente que padece de ellas, o

mejorar las afecciones fisiológicas asociadas con ellas. Las condiciones fisiológicas descritas en este documento incluyen algunas, pero no todas, las posibles situaciones clínicas en las que se justifica un tratamiento contra la rinitis alérgica y/o el asma. Los especialistas en este campo conocen bien las circunstancias que requieren tratamiento.

5

En la práctica, el compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable para seres humanos y otros mamíferos por administración tópica o sistémica, incluyendo la vía oral, por inhalación, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal, colónica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, 10 intradérmica, intratecal y epidural), intracisternal e intraperitoneal. Se apreciará que la vía particular puede variar, por ejemplo, con el estado fisiológico del receptor.

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

20

Un aspecto particular de la invención proporciona el compuesto de la invención que va a administrarse en forma de una composición farmacéutica.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado 25 entre el grupo compuesto por soportes, diluyentes, recubrimientos, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes para estabilizar la emulsión, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de perfume, agentes colorantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, otros agentes 30 terapéuticos, agentes lubricantes, agentes para retrasar o promover la adsorción y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación.

Los ejemplos de agentes de suspensión incluyen alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de 35 polioxietileno sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

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

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

- 5 Los ejemplos de agentes que retrasan la adsorción para prolongar la absorción incluyen monoestearato de aluminio y gelatina.

Los ejemplos de agentes que promueven la adsorción para mejorar la absorción incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

- 10 Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizantes de la emulsión, incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, bencil benzoato, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol, polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetoestearílico, alcohol miristílico, mono-
- 15 estearato de glicerilo y laurilsulfato sódico, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

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

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

- 25 Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

- 30 La elección del vehículo farmacéutico aceptable generalmente se determina de acuerdo con las propiedades químicas del compuesto activo tales como solubilidad, el modo particular de administración y las disposiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica.

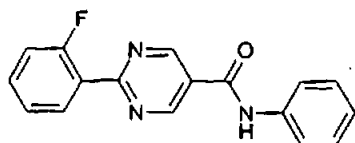
- 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como una forma de dosificación sólida, tal como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen, cada uno, una cantidad predeterminada del ingrediente activo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

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

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

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

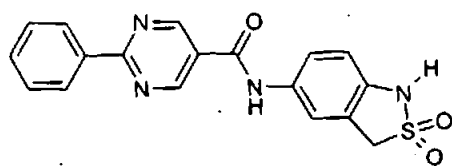
Si se desea, y para conseguir una distribución más eficaz, el compuesto puede microencapsularse o unirse a sistemas de administración de liberación lenta o dirigidos tales como matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables (por ejemplo, poli(D,L-lactida co-glicolida)), liposomas y microesferas, y puede inyectarse por vía subcutánea o intramuscular por una técnica



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

Ejemplo 8

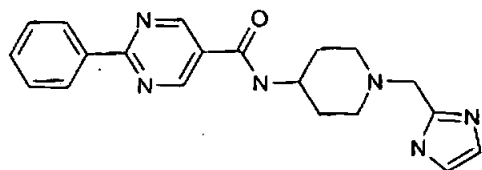
(2,2-Dioxo-2,3-dihidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- Una mezcla de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (60 mg, 0,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol) y PS-DCC (469 mg, 1,21 mmol/g, 0,6 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 60 min. Se añade 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina (55 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se añade PS-trisamina (221 mg, 4,08 mmol/g, 0,9 mmol) y la mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con MeOH. El filtrado se concentra para producir (2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (57 mg) en forma de un sólido. MS: 367 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,58 (s, 2H), 6,86 (d, H), 7,53-7,65 (m, 4H), 7,76 (s, H), 8,46 (t, 2H), 9,33 (d, 2H), 10,41 (ancho, H), 10,54 (s, H); CI₅₀ = 2,5 nM.

Ejemplo 9

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



- Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lamda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-ilamina, se prepara [1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (74 mg) en forma de un sólido. MS: 363 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ

denominada depósito subcutáneo o intramuscular para proporcionar la liberación lenta continua del compuesto o compuestos durante un periodo de 2 semanas o más. Los compuestos pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o por medio de la incorporación de agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

"Forma de dosificación líquida" significa que la dosis del compuesto activo a administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

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

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

La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede formarse con ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), descablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. En una realización preferida, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. Conjuntamente, el o los emulsionantes, con

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

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

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

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

30

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

diaria. Evidentemente, varias formas de dosificación unitaria pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo. Una dosificación puede administrarse con tanta frecuencia como sea necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis superior o inferior y pueden encontrar adecuadas dosis de mantenimiento mucho menores. En el caso de otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Se entiende que, para otros pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis diarias.

- 10 Las formulaciones pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen la etapa de unir el ingrediente farmacéuticamente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y
- 15 después, si resulta necesario, moldeando el producto.

- Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados con tapones elastoméricos, y pueden almacenarse en un estado seco por congelación (liofilizado) que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.
- 20

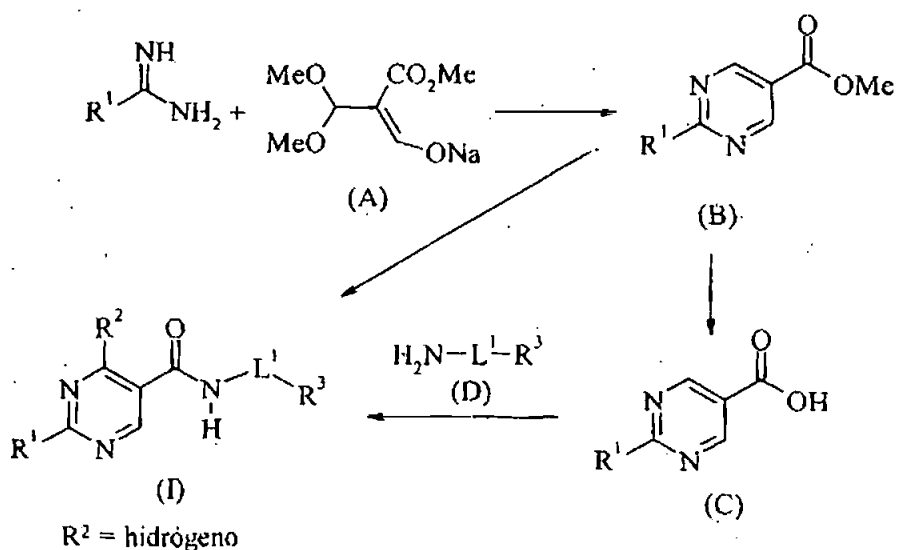
- Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, y esto significa los métodos utilizados hasta la fecha o descritos en la bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.
- 25

- En las reacciones descritas en lo sucesivo puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, que se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica convencional, véase por ejemplo T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999.
- 30

- Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es hidrógeno, puede prepararse, como se muestra a continuación en el Esquema I, haciendo reaccionar un compuesto de amidina, donde R^1 es como se ha definido en este documento, con un reactivo de fórmula (A) para formar un compuesto de fórmula (B) que, directamente o mediante su producto hidrolizado de fórmula (C), se acopla con
- 35

una amina de fórmula (D), en la que L^1 y R^3 son como se han definido en este documento.

Esquema I

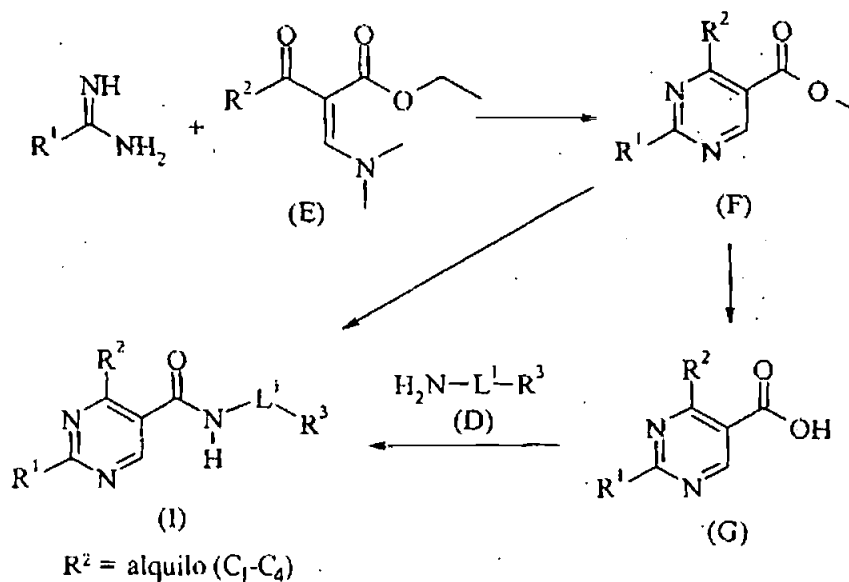


5

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^2 es alquilo (C_1-C_4), puede prepararse, como se muestra a continuación en el Esquema II, haciendo reaccionar un compuesto de amidina, donde R^1 es como se ha definido en este documento, con un reactivo de fórmula (E) para formar un compuesto de fórmula (F) que, directamente o mediante su producto hidrolizado de fórmula (G), se acopla con una amina de fórmula (D), en la que L^1 y R^3 son como se han definido en este documento.

10

Esquema II



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

compuestos de la invención.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención también pueden 5 mostrar isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales y las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de Fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Tales isómeros pueden separarse de sus mezclas, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización o se preparan de forma separada 10 a partir de los isómeros apropiados de sus intermedios.

Los compuestos de la invención, sus métodos de preparación y su actividad biológica aparecerán más claramente a partir del examen de los siguientes ejemplos que se presentan solamente como 15 una ilustración y no tienen que ser considerados como limitantes de la invención en su alcance. Los compuestos de la invención se identifican, por ejemplo, por los siguientes métodos analíticos.

Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. 20 El método es ionización por electronebulización positiva, explorando la masa m/z de 100 a 1000,

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H a 300 MHz (^1H RMN) se registran a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) con una sonda ASW de 5 mm. En la ^1H RMN, los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por 25 millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

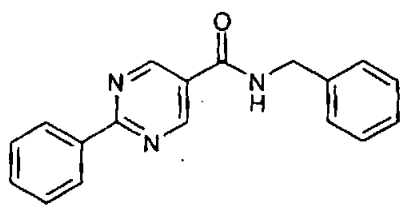
Como se usan en los ejemplos y preparaciones que siguen, así como en el resto de la solicitud, los términos usados en ellos tendrán los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "l" se refiere a litros, "ml" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "°C" se refiere a grados Celsius, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión, "pe" o "p.e." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "ta" se refiere a temperatura ambiente, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución, "i.p." se refiere a vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a vía intravenosa, "s" = singlete, "d" = doblete; "t" = triplete; "q" = cuádruplete; "m" = multiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatografía 30

liquida, "MS" = espectrometría de masas, "ESI/MS" = ionización por electronebulización/espectrometría de masas, "R_T" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "DCM" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = Ensayo de Proximidad por Centelleo, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = Solución Salina Tamponada con Fosfato, "IUPAC" = Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, "MHz" = megahertzios, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "min" = minuto(s), "N₂" = gas nitrógeno, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "TFA" = ácido trifluoroacético, "~" = aproximadamente, "ta" = temperatura ambiente, "MgSO₄" = sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" = sulfato sódico, "NaHCO₃" = bicarbonato sódico, "Na₂CO₃" = carbonato sódico, "MCPBA" = Ácido 3-cloroperoxibenzoico, "NMP" = N-metilpirrolidona, "PS-DCC" = dicitclohexilcarbodiimida soportada con polímero, "LiOH" = Hidróxido de litio, "PS-trisamina" = trisamina soportada con polímero, "PGH₂" = prostaglandina H₂, "PGD₂" = prostaglandina D₂; "PGE₂" = prostaglandina E₂, "hPGDS" = PGD₂ Sintasa Hematopoyética, "GSH" = glutatión (reducido), "EIA" = Inmunoensayo enzimático, "KH₂PO₄" = fosfato potásico, monobásico, "K₂HPO₄" = fosfato potásico, dibásico, "FeCl₂" = cloruro de hierro, "MOX" = metoxilamina; "EtOH" = etanol, "DMSO" = dimetilsulfóxido.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

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



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo, de tres bocas y de 250 ml equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purga con N₂. El matraz se carga secuencialmente con 3,3-dimetoxipropionato de metilo (5,22 g, 35,3 mmol), 1,2-dimetoxietano anhidro (25 ml), formiato de metilo anhidro (5 ml) e hidruro sódico al 60% (1,7 g, 42,5 mmol) y la mezcla se calienta a 40 – 50°C hasta que cesa el desprendimiento de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo/agua y se deja alcanzar lentamente la temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añade éter anhidro (25 ml) y la suspensión resultante se filtra en una atmósfera de N₂, se lava con éter anhidro (10 ml) y se seca al vacío durante 2 horas para producir sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (3,51 g, 50%) en forma de un polvo. RMN de ¹H (CD₃OD): δ 3,33 (s, 6H), 3,60 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 8,89 (s, 1H). (véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722).

Etapa 2: A una solución de hidrocloreuro de benzamidina hidrato (2 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añade sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (0,46 g, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 1 hora.

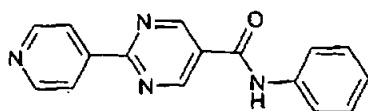
La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (15 ml). Después de la adición de agua, se observa la inmediata precipitación del producto. Los sólidos se recogen por filtración, se lavan con agua (2,5 ml) y se secan al vacío para producir éster metílico del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,32 g, 74%). (véase: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722).

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

Etapa 4: Una mezcla de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (80 mg), 1-hidroxibenzotriazol (92 mg) y carbodiimida soportada con polímero (640 mg, 1,25 mmol/g) en 8 ml de DCM se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se añade bencilamina (43 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 días, se añade PS-trisamina (295 mg, 4,08 mmol/g). La mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra para producir bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (98 mg, 85%) en forma de un sólido. MS: 290 (M+H); ¹H RMN (CDCl₃): 9,17 (s, 2H), 8,50 (d, 2H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 5H), 6,54 (ancho, H), 4,69-4,71 (d, 2H); Cl₅₀ = 10 nM.

Ejemplo 2

Fenilamida del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico



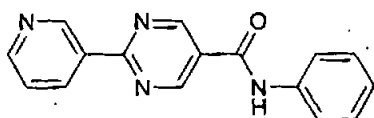
Etapa 1. A una solución de hidrocloreto de isonicotinamida (1 g, 6,35 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se le añade sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (1,46 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (48 ml). El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir éster metílico del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (1,2 g, 88%). MS: 216 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,00 (s, 3H), 8,44 (d, 2H), 8,73 (d, 2H), 9,38 (s, 2H).

Etapa 2. Una solución de éster metílico del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (1,11 g, 5,18 mmol) y LiOH acuoso (1 M, 5,18 ml) en MeOH (7,25 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El MeOH se retira al vacío y la solución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH entre 2 y 3. El sólido se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (1 g, 96%) en forma de un sólido. MS: 202 (M+H).

Etapa 3. Una mezcla de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76,1 mg, 0,56 mmol) y PS-DCC (539 mg, 1,25 mmol/g, 0,66 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 min y se añade anilina (31 mg, 0,33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade PS-trisamina (398 mg, 3,75 mmol/g, 1,49 mmol) y la mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra para producir fenilamida del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico (15 mg, 16%) en forma de un sólido. MS: 277 (M+H).

Ejemplo 3

10 Fenilamida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico



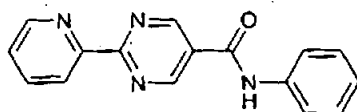
Etapa 1. A una solución de hidrocloreto de nicotinamida (1 g, 6,35 mmol) en DMF anhidra (12 ml) se le añade sal sódica de éster metílico del ácido 2-dimetoximetil-3-hidroxi-acrílico (1,46 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 15 3 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (48 ml). El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir éster metílico del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,7 g, 51%). MS: 216 (M+H).

Etapa 2. Una solución de éster metílico del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0,73 g, 3,32 mmol) y LiOH acuoso 1 M (3,32 ml) en MeOH (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El MeOH se retira al vacío y la solución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH a ~2-3. El sólido se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (0.2 g, 30%) en forma de un sólido. MS: 202 (M+H).

Etapa 3. Una mezcla de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (110 mg, 0,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (83,5 mg, 0,62 mmol) y PS-DCC (568 mg, 1,28 mmol/g, 0,73 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 min y se añade anilina (34 mg, 0,36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade PS-trisamina (436 mg, 3,75 mmol/g, 1,64 mmol) y la mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra para producir fenilamida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico (41,2 mg, 41%) en forma de un sólido. MS: 277 (M+H).

Ejemplo 4

Fenilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

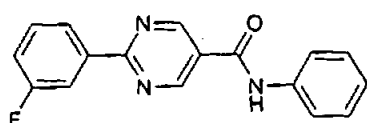


35 Una mezcla de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,5 mmol, preparado de

acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2, etapas 1 y 2), 1-hidroxibenzotriazol (76,1 mg, 0,56 mmol) y PS-DCC (518 mg, 1,28 mmol/g, 0,66 mmol) en 8 ml de DMF se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añade anilina (31 mg, 0,33 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade PS-trisamina (400 mg, 3,75 mmol/g, 1,5 mmol) y la mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra para producir fenilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico (21 mg, 23%) en forma de un sólido. MS: 277 (M+H).

Ejemplo 5

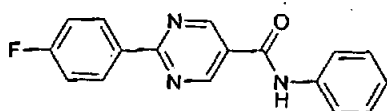
10 Fenilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 6

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



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

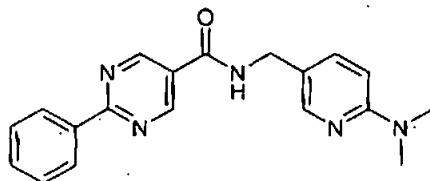
Ejemplo 7

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

1,80-1,89 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 2H), 3,21-3,37 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,14 (m, H), 4,66 (s, 2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 8,44 (m, 2H), 8,69 (d, H), 9,23 (s, 2H); $CI_{50} = 2$ nM.

Ejemplo 10

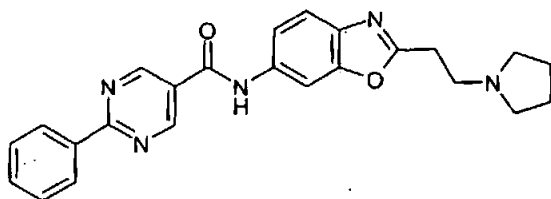
(6-Dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 11

[2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Etapa 1: Una solución de 2-metil-6-nitro-benzooxazol (30 mmol), dimetilformamida dimetil acetal (60 mmol) y pirrolidina (60 mmol) en DMF (45 ml) se agita a 100°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El residuo se disuelve en EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se filtra. El filtrado se concentra. El residuo se lava con EtOAc enfriado para producir 6-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzooxazol en forma de un sólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,80-2,25 (ancho, 4H), 3,10-3,80 (ancho, 4H), 5,06 (d, H), 7,44 (d, H), 7,96 (d, H), 8,21 (m, 2H).

20 Etapa 2: Una solución de 6-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzooxazol (8,5 mmol) y paladio/carbono (al 10%) (0,85 mmol) en etanol (100 ml) se hidrogena con una presión de (344,737 kPa (50 psi)) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra al vacío para producir 2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzooxazol-6-ilamina en forma de un sólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,82 (m, 4H), 3,2 (ancho, 4H), 3,65 (ancho, 2H), 4,92 (d, H), 6,49 (d, H), 6,64 (d, H), 7,19 (d, H), 7,60 (d, H).

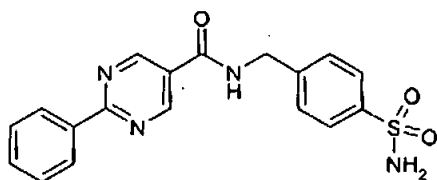
25 Etapa 3: A una solución de 2-(2-pirrolidin-1-il-vinil)-benzooxazol-6-ilamina (3,2 mmol) en MeOH (40 ml) se le añade cianoborohidruro sódico (6,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en DCM. La solución se lava con agua y salmuera y se seca ($MgSO_4$). A la solución se le añade una pequeña cantidad de carbono activado y la mezcla se filtra. El filtrado se concentra para producir 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-ilamina en forma de un sólido. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,79 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 3,00-3,18 (m, 4H), 4,78 (ancho, 2N-H), 6,68

(c, H), 6,80 (d, H), 7,43 (d, H).

Etapa 4: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8, pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-ilamina (0,3 mmol), se prepara [2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 414 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,70 (ancho, 4H), 2,44-2,78 (m, 2H), 2,95-3,30 (m, 6H), 7,55-7,75 (m, 5H), 8,27 (s, H), 8,5 (c, 2H), 8,38 (s, 2 H), 10,8 (s, H); Cl₅₀ = 18 nM.

Ejemplo 12

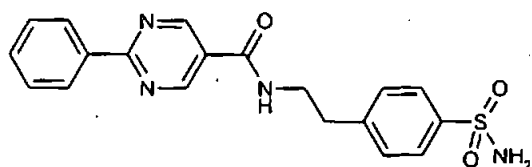
10 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 13

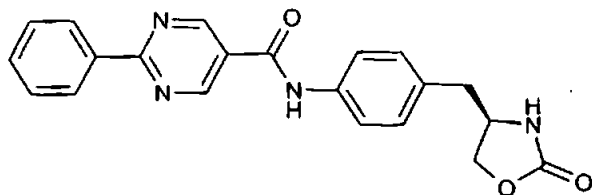
[2-(4-Sulfamoil-fenil)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 14

25 [4-(2-Oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico

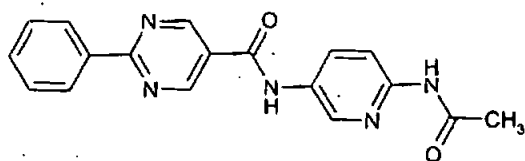


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-(4-amino-bencil)-oxazolidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-

5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,85-2,94 (m, 2H), 4,13-4,24 (m, 2H), 4,36 (m, H), 7,30 (d, 2H), 7,46-7,60 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,44-8,56 (m, 2H), 9,23 (d, 2H).

Ejemplo 15

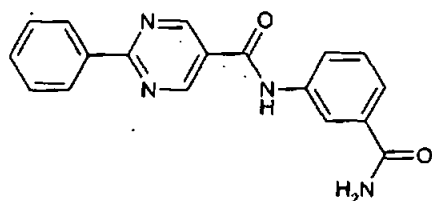
5 (6-Acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por N-(5-amino-piridin-2-il)-acetamida (0,3 mmol), se prepara (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,09 (s, 3H), 7,47-7,66 (m, 3H), 8,09 (s, 2H), 8,40-8,53 (m, 2H), 8,72 (s, H), 9,36 (s, 2H), 10,29 (s N-H), 10,70 (s, N-H).

Ejemplo 16

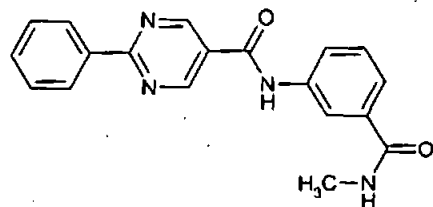
(3-Carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-amino-benzamida (0,3 mmol), se prepara (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 319 (M+H).

Ejemplo 17

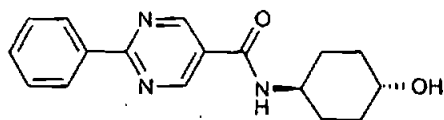
20 (3-Metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-amino-N-metil-benzamida (0,3 mmol), se prepara (3-metilcarbamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 333 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,79 (d, 3H), 7,47 (t, H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,96 (d, 2H), 8,23 (s, H), 8,37-8,54 (m, 3H), 9,37 (s, 2H), 10,70 (s, 1H).

Ejemplo 18

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

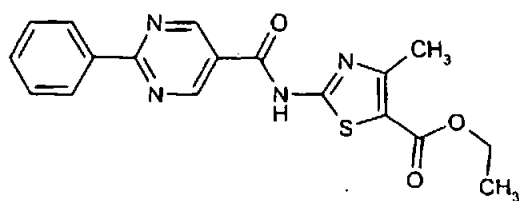


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-amino-ciclohexanol (0,3 mmol), se prepara 4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS:

5 298 (M+H).

Ejemplo 19

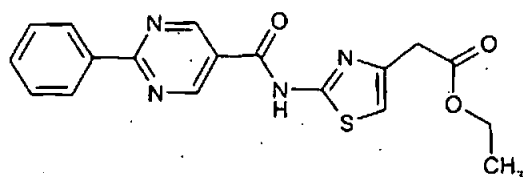
Éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



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

Ejemplo 20

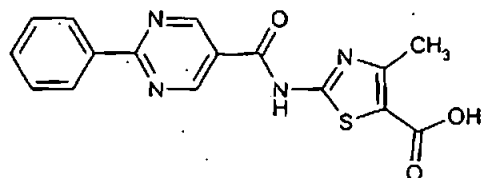
Éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (0,3 mmol), se prepara éster etílico del ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético en forma de un sólido. MS: 369 (M+H).

Ejemplo 21

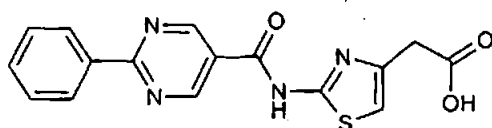
Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico



25 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico (0,15 mmol) y una solución acuosa al 10% de NaOH (4 ml) en THF (10 ml) se agita a 60°C durante 18 horas. El THF se evapora y el residuo se acidifica con ácido clorhídrico al 5% a pH ~2,0-2,5. El precipitado se filtra y se seca para producir ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 341 (M+H).

Ejemplo 22

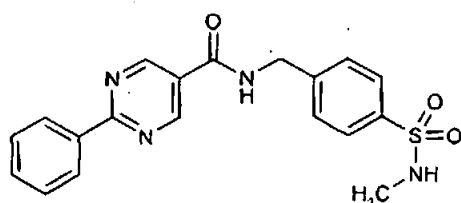
Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético



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

Ejemplo 23

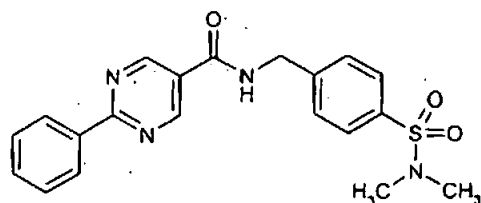
4-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 24

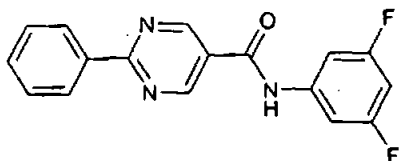
4-Dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



20 Una mezcla de sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (Ejemplo 12, 0,3 mmol), yodometano (0,3 mmol) y carbonato potásico (0,9 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentra al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc (30 ml). La solución resultante se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5-10% en DCM para producir 4-dimetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 397 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 2,70 (s, 6H), 4,74(s, 2H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,43-8,56 (m, 2H), 9,25 (s, 2H).

Ejemplo 25

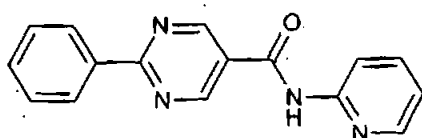
(3,5-Difluoro-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 26

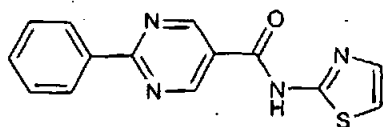
Piridin-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 27

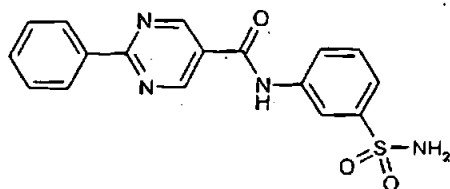
Tiazol-2-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 28

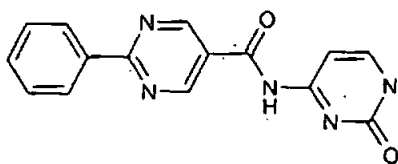
(3-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-amino-bencenosulfonamida (0,3 mmol), se prepara (3-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 355 (M+H).

Ejemplo 29

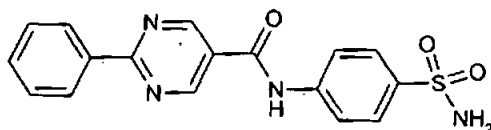
(2-Oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-amino-1H-pirimidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara (2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 294 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,17 (s a, N-H), 7,47-7,68 (m, 4H), 7,90 (d, H), 8,46 (d, 2H), 9,35 (s, 2H), 11,65 (s a, N-H); Cl₅₀ = 15 nM.

Ejemplo 30

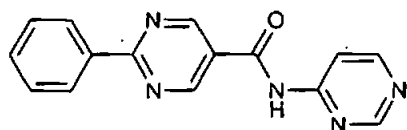
(4-Sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-amino-bencenosulfonamida (0,3 mmol), se prepara (4-sulfamoil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 355 (M+H). Cl₅₀ = 5 nM.

Ejemplo 31

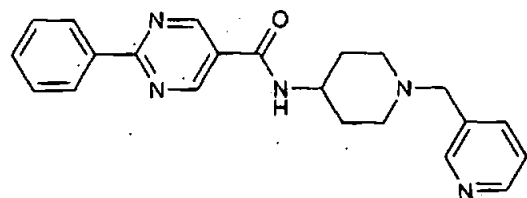
- 15 Pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-aminopirimidina (0,3 mmol), se prepara pirimidin-4-ilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 278 (M+H);

Ejemplo 32

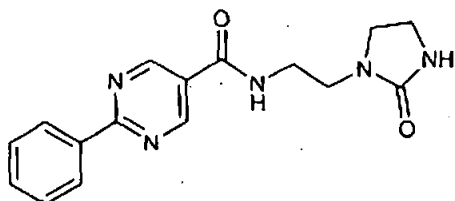
(1-Piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol), se prepara (1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 374 (M+H).

Ejemplo 33

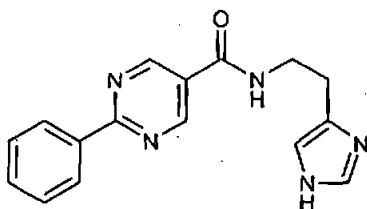
[2-(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 1-(2-amino-etil)-imidazolidin-2-ona (0,3 mmol), se prepara [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 312 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,47-3,58 (m, 4H), 4,60-4,73 (m, 4H), 4,52 (s, N-H), 7,46-7,57 (m, 3H), 8,02 (s a, N-H), 8,53 (m, 2H), 9,24 (s, 2H); CI₅₀ = 32 nM.

Ejemplo 34

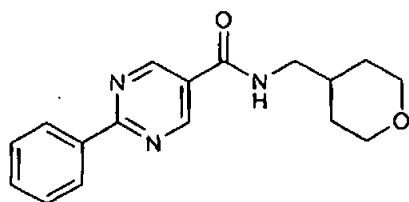
10 [2-(1H-Imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina (0,3 mmol), se prepara [2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido; MS: 294 (M+H); CI₅₀ = 35 nM.

Ejemplo 35

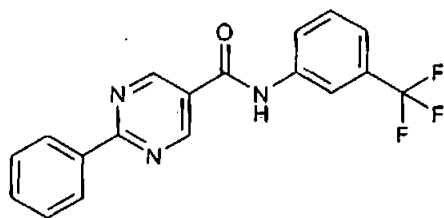
(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por (tetrahidro-piran-4-il)-metilamina (0,3 mmol), se prepara (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 298 (M+H).

Ejemplo 36

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

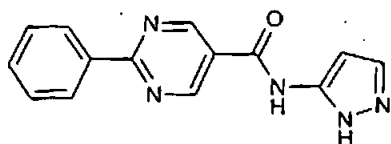


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-trifluorometil-anilina (0,3 mmol), se prepara (3-trifluorometil-fenil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido.

5 MS: 344 (M+H).

Ejemplo 37

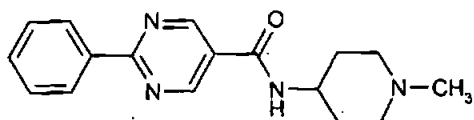
(2H-Pirazol-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 2H-pirazol-3-ilamina (0,3 mmol), se prepara (2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 266 (M+H).

Ejemplo 38

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

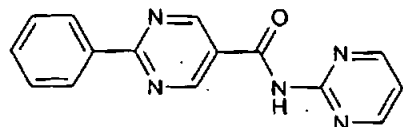


15

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,3 mmol), se prepara (1-metil-piperidin-4-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 297 (M+H); $CI_{50} = 96$ nM.

20 Ejemplo 39

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

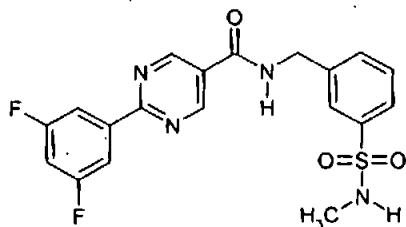


25

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

Ejemplo 40

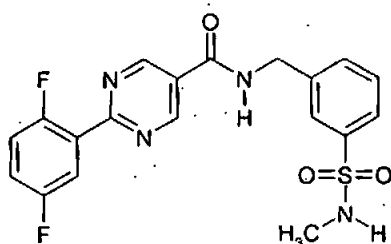
3-Metilsulfamoi-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2, etapas 1 y 2) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (190 mg, 0,5 mmol) en DMF seca (5 ml) se trata con diisopropiletilamina (0,09 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una solución de 3-metilsulfamoilbencilamina (150 mg, 0,75 mmol.) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retira y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separa, se lava con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30% en DCM para producir 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3,5-difluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg, 62%) en forma de un sólido. MS: 419 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41(d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43-7,75 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H); CI₅₀ = 49 nM.

15 Ejemplo 41

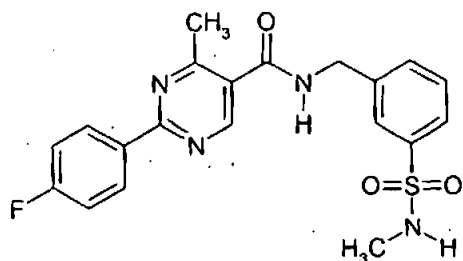
3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (118 mg, 0,5 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 2, etapas 1 y 2) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (190 mg, 0,5 mmol) en DMF seca (5 ml) se trata con 0,09 ml de diisopropiletilamina y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade una solución de 3-metilsulfamoilbencilamina (150 mg, 0,75 mmol) en DMF seca (1 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retira y el residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 20% en DCM para producir 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (135 mg, 65%) en forma de un sólido. MS: 419 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,43-7,78 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,60 (t, 1H).

30 Ejemplo 42

2-(4-Difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico acid-3-metilsulfamoil-bencilamida



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

Etapa 2: Una solución de 2-(4-fluorofenil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1,65 g, 6,35 mmol) en MeOH (75 ml) se trata con hidróxido sódico acuoso 2 N (10 ml) y se calienta a reflujo durante 30 min. El MeOH se retira al vacío y el residuo se diluye con agua (50 ml). La solución se ajusta a pH ~2 con ácido clorhídrico 2 M. El precipitado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-(4-fluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (1,3 g, 88%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H).

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

Ejemplo 43

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

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Fax : 41442517574
No. 107127\SCT

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

171
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0880
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Bogota, March 17, 2008

MR.
P. KAISER
DR. LUSUARDI AG
KREUBUHLSTR. 8
ZURICH 8008
SWITZERLAND

PCT NATIONAL PHASE PATENT APPLICATION

DEADLINE

APRIL 10, 2008

CLIENT : SYNTHES GMBH
OUR REFERENCE : COLO-15153-841-043-3
YOUR REFERENCE : 2257/CO
PATENT PCT : AIMING DEVICE
CLASS(ES) : A61B 17/17
COUNTRY : COLOMBIA

Dear Mr. Kaiser:

1. We refer to your fax and your e-mail messages of March 10, 2008 along with its annexes as follows:

- 1.1. PCT publication in English language including search report
- 1.2. Amendments under PCT Article 41
- 1.3. Form PCT/IB/308

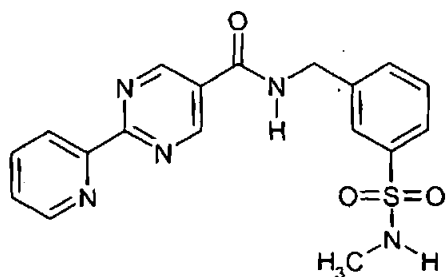
2. According to your instructions we will proceed to file the National Stage for the PCT Application CH2006/000545 within the legal term under chapter I.

3. We are proceeding to obtain the Spanish translation of the PCT application text as well as the Amendments under PCT Article 41 for filing it as a voluntary amendment upon filing the application.

We will send you a copy of these translations by e-mail as soon as the application is filed.

4. Please find enclosed the corresponding Assignment form so that you may complete and return the same duly executed, notarized and legalized by Apostille.

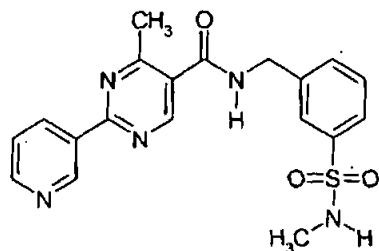
NIT 860.041.367-3



5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 40 pero sustituyendo ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por hidrocloreuro del ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico se prepara 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (183 mg, 48%) en forma de un sólido. MS: 384 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,42 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,51-7,70 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,00-8,07 (t, 1H), 8,44-8,50 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,37 (s, 2H), 9,55 (t, 1H).

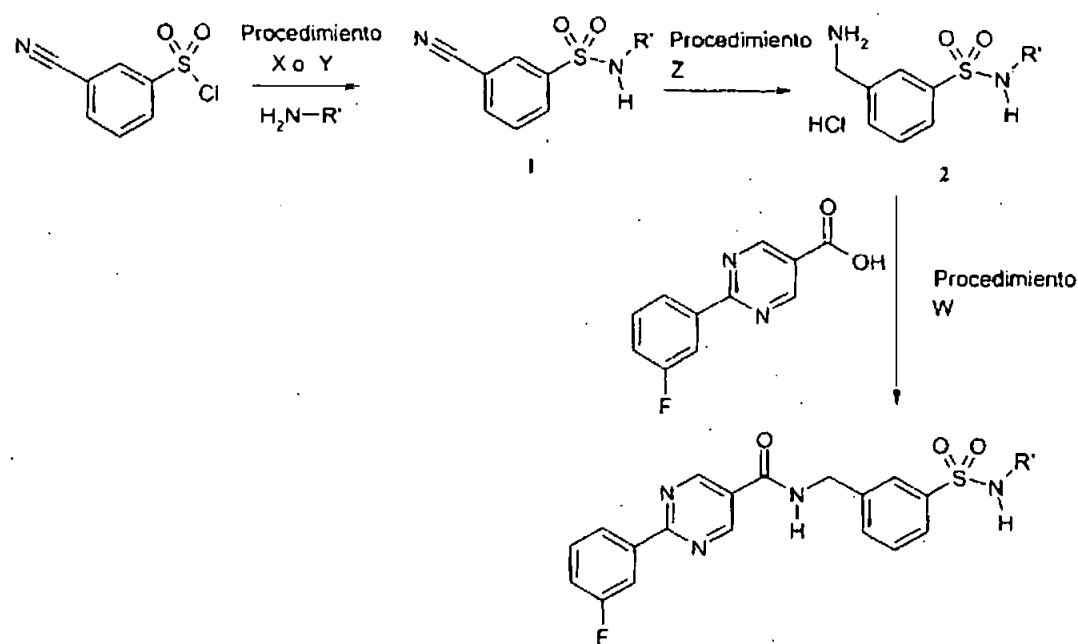
Ejemplo 44

10 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



Una mezcla de ácido 2-(3-piridil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico (215 mg, 1 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 42, etapas 1 y 2) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (380 mg, 1 mmol) en DMF seca (12 ml) se trata con diisopropiletilamina (0,18 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade hidrocloreuro de 3-metilsulfamoilbencilamina (355 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retira y el residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 2% en EtOAc para producir 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (180 mg, 45%) en forma de un sólido. MS: 398 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,43 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,57-7,71 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,68-8,72 (d, 1H), 8,72-8,78 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 9,53 (s, 1H).

25 Procedimientos Generales para los Ejemplos 45 - 67



Procedimiento general X: Formación de la Sulfonamida

Un vial se carga con amina $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$ (1 mmol) seguido de p-dioxano (5 ml) y piperidinometil poliestireno (375 mg, 1,5 mmol, resina 4 mmol/g). El vial se agita en un agitador orbital durante 20 min. Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (181 mg, 0,9 mmol) y el vial de reacción se coloca en el agitador orbital durante 18 horas. El vial se retira del agitador orbital y se añade MeOH (5 ml) seguido de la adición de resina de 4-benciloxibenzaldehído poliestireno (100 mg, 0,3 mmol, resina 3 mmol/g). La agitación se continúa en el agitador orbital durante 5 horas. La muestra se filtra, la resina se lava con MeOH y las fracciones orgánicas combinadas se concentran para producir el compuesto de sulfonamida 1.

Procedimiento general Y: Formación de la Sulfonamida

Un vial se carga con amina $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$ (1 mmol) seguido de p-dioxano (5 ml) y trietilamina (202 mg, 2 mmol). Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (181 mg, 0,9 mmol) y el vial de reacción se coloca en un agitador orbital durante 18 horas. Los disolventes se retiran al vacío. El residuo se reparte entre HCl 1 N en agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se separa, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra al vacío para producir el compuesto de sulfonamida 1.

Procedimiento General Z: Hidrogenación,

A una solución del compuesto de sulfonamida (0,9 mmol) en MeOH (9 ml) se le añade paladio sobre carbono (200 mg, al 10% en peso sobre carbono, agua al 50%, ACROS) seguido de HCl concentrado en agua (1 ml). Como alternativa, la reacción se pone al vacío y en hidrógeno (1 atm) durante 3 ciclos antes de dejarse en una atmósfera de hidrógeno con agitación magnética durante 24 horas. La reacción se filtra a través de un lecho de celite y el filtrado se concentra al vacío para producir el compuesto de hidrocloreuro de amina 2.

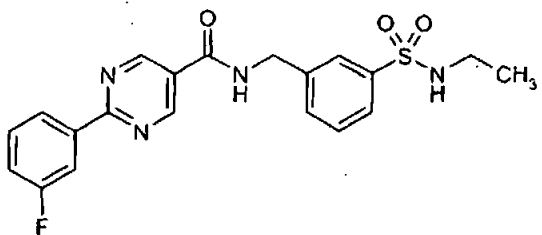
Procedimiento General W: Acilación Paralela

A una solución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (196 mg, 0,9 mmol) en

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

Ejemplo 45

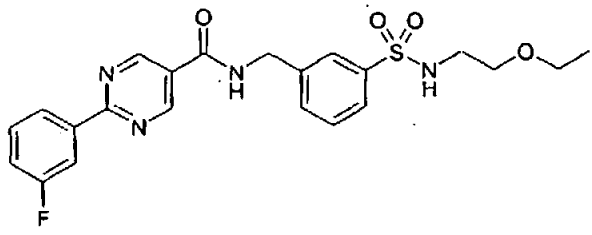
10 3-Etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



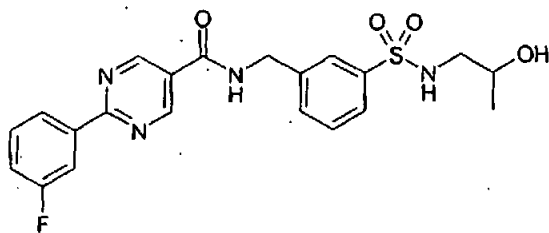
Una solución de etilamina (2 M en MeOH, 6 mmol) en DCM (40 ml) se enfría en un baño de agua enfriada con hielo y se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (402 mg, 2 mmol). La reacción se agita rápidamente durante 2 horas. Se añade agua (40 ml) y la reacción se acidifica aproximadamente a pH 4 mediante la adición cuidadosa de HCl concentrado. El DCM se retira al vacío. El precipitado se recoge por filtración. El precipitado se hidrogena usando el método general Z para producir el compuesto de hidrocloreto de amina. El compuesto de hidrocloreto de amina se acila usando el procedimiento de acilación W para preparar 3-etilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (449 mg) en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H), 2,75-2,9(m, 2H), 4,65 (d, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,55-7,75 (m, 4H), 7,81(s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,27 (s a, 1H), 9,35 (s, 2H), 9,58 (t, 1H); CI₅₀ = 58 nM.

Ejemplo 46

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



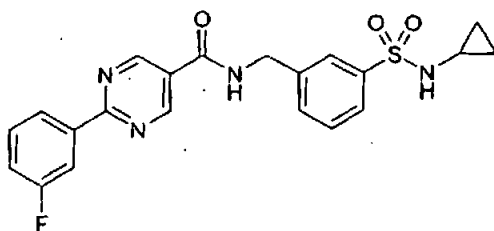
25 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 2-etoxi-etilamina como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(2-etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (210 mg) en forma de un polvo. MS: 457 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,0 (t,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

Ejemplo 473-(2-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

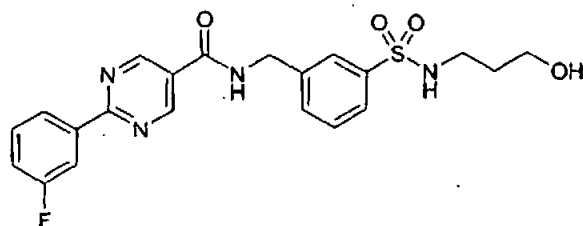
- 5 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 1-amino-propan-2-ol como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) en forma de un sólido. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ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

Ejemplo 48

- 10 3-Ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

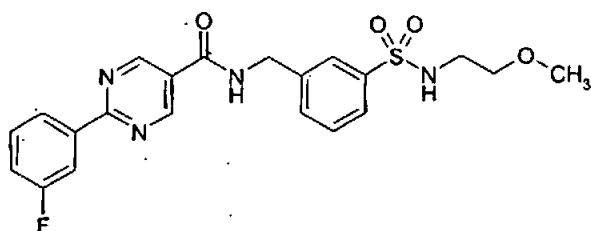


- 15 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando ciclopropilamina como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-ciclopropilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (265 mg) en forma de un sólido. MS: 425 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,35-0,49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

Ejemplo 493-(3-Hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

- 20 Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 3-aminopropanol como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg) en forma de un polvo. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (p, 2H), 2,79 (t, 2H), CH₂ escondido en pico de agua, 4,64 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,135 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,29 (s, N-H), 9,33 (s, 1H); Cl₅₀ = 22 nM.

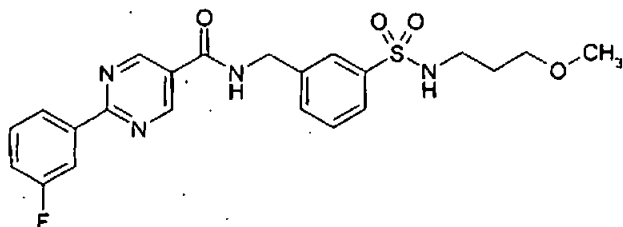
Ejemplo 503-(2-Metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 2-metoxietilamina como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) en forma de un polvo. MS: 443 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,90 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), CH₂ escondido en pico de agua, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,54-7,71 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,57 (s a, N-H).

Ejemplo 51

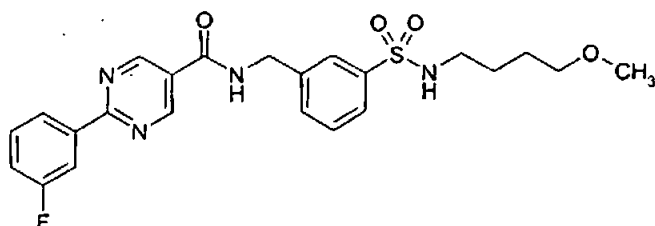
3-(3-Metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 3-metoxipropilamina como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(3-metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (201 mg) en forma de un polvo. MS: 457 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (p, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,58 (s a, N-H); CI₅₀ = 37 nM.

Ejemplo 52

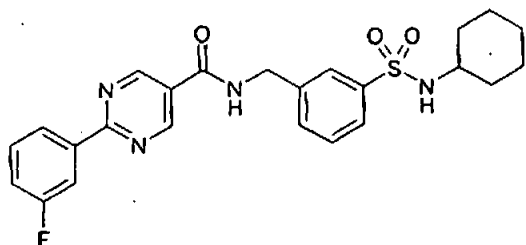
3-(4-Metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales Y, Z y W, pero usando 4-metoxibutilamina como la amina del procedimiento Y, se prepara 3-(4-metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (220 mg) en forma de un polvo. MS: 471 (M-H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,01 (t, 2H), 1,57 (p, 2H), 2,78 (t, 2H), CH₂ y CH₃ escondido en pico de agua, 4,63 (s, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,55-7,70 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,59 (s a, N-H).

Ejemplo 53

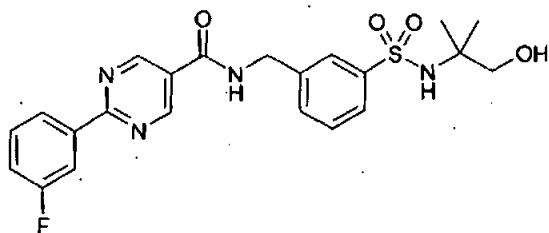
3-Ciclohexilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 54

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

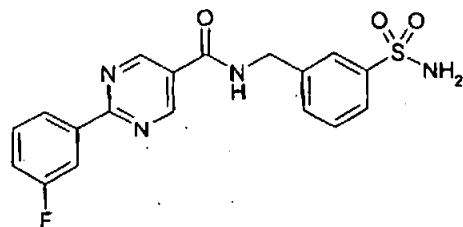


10

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

Ejemplo 55

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



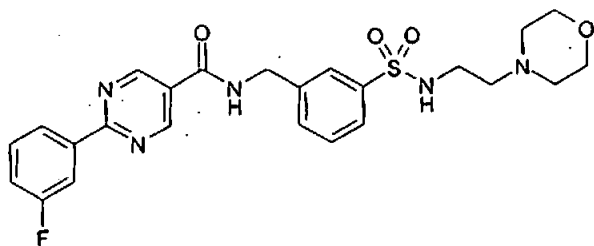
20

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

25

Ejemplo 56

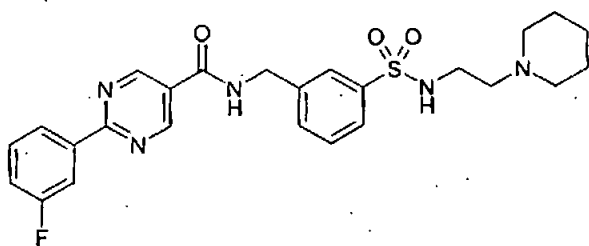
3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-

carboxílico

- Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-morfolin-4-il-etilamina como la amina del procedimiento X, se prepara 3-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido
 5 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg) que contiene una pequeña cantidad de TFA. MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,0-3,4 (m, 8H), 3,5-3,75 (m, 2H), 3,85-4,1 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,45 (dt, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H), 9,69 (m, 1H); CI₅₀ = 37 nM.

Ejemplo 57

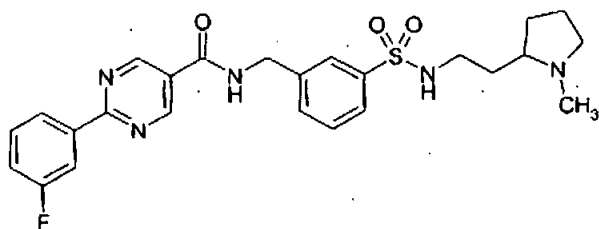
- 10 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-piperidin-1-il-etilamina como la amina del procedimiento X, se prepara 3-(2-piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido
 15 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (125 mg) que contiene una pequeña cantidad de TFA. MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,2-1,8 (m, 6H), 2,8-2,95 (m, 2H), 3,11 (s a, 4H), 3,3-3,5 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,08 (m, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 58

- 20 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

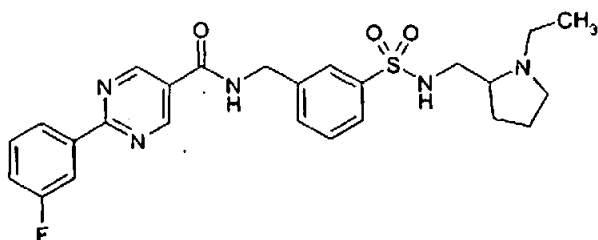


- Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilamina como la amina del procedimiento X, se prepara 3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido
 25 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (110 mg). MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,4-1,7 (m, 2H), 1,7-2,2 (m, 4H), 2,7-2,9 (m, 5H),

3,0-3,1 (m, 1H), 3,1-3,3 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 59

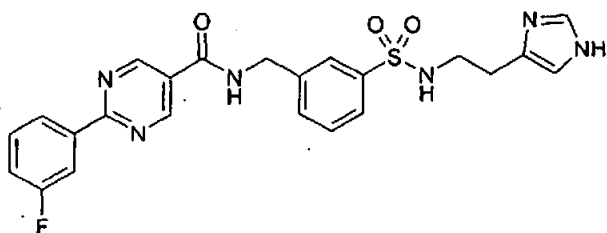
- 5 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 60

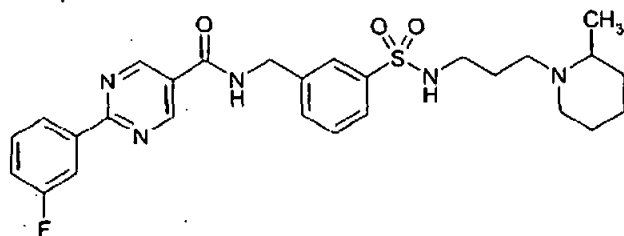
- 15 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina como la amina del procedimiento X, se prepara 3-[2-(1H-imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (30 mg) en forma de un sólido. MS: 481 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,77 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,56-7,96 (m, 4H), 7,77 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,55 (t, 1H); Cl₅₀ = 61 nM.

Ejemplo 61

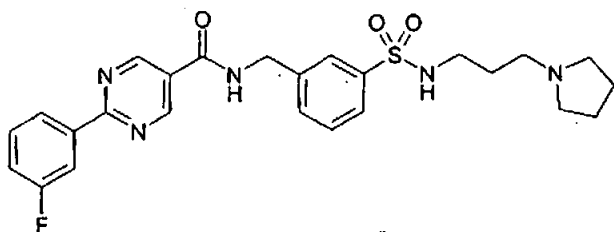
- 25 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilamina como la amina del procedimiento X se prepara 3-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (155 mg) que contiene una pequeña cantidad de TFA. MS: 526 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,19 (dd, 3H), 1,3-1,9 (m, 8H), 2,75-3,25 (m, 6H), 3,3-3,6 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,72 (m, 4H), 7,79-7,85 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,9-9,2 (m, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H).

Ejemplo 62

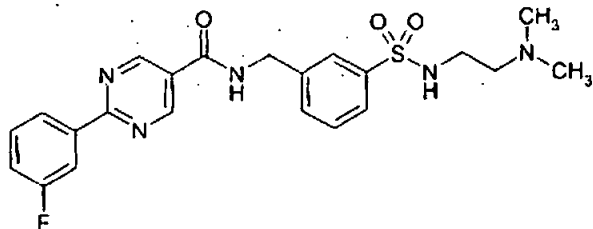
3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 3-pirrolidin-1-il-propilamina como la amina del procedimiento X, se prepara 3-(3-pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (105 mg). MS: 498 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,7-1,9 (m, 4H), 1,9-2,1 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 4H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,2-3,35 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,77 (m, 4H), 7,79 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,41 (s a, 1H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 63

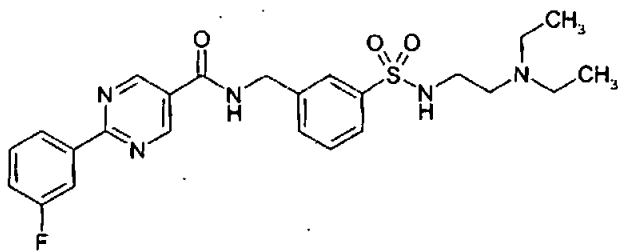
3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-dimetil-etano-1,2-diamina como la amina del procedimiento X se prepara 3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (38 mg) en forma de un sólido. MS: 458 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78 (s, 6H), 3,0-3,2 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,60-7,76 (m, 4H), 8,01 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s a, 3H), 9,56 (t, 1H); CI₅₀ = 45 nM.

Ejemplo 64

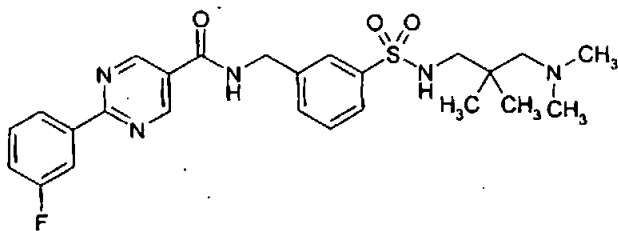
3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 65

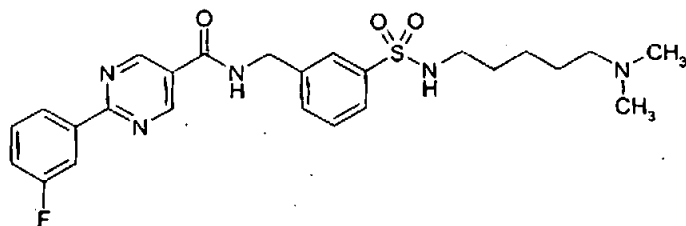
10 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



15 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando 2,2,N¹,N¹-tetrametil-propano-1,3-diamina como la amina del procedimiento X se prepara 3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (190 mg) que contiene una pequeña cantidad de TFA. MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (s, 6H), 2,68 (d, 2H), 2,84 (d, 6H), 3,03 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dt, 1H), 7,58-7,74 (m, 4H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,85 (s a, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,57 (t, 1H); CI₅₀ = 35 nM.

Ejemplo 66

20 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

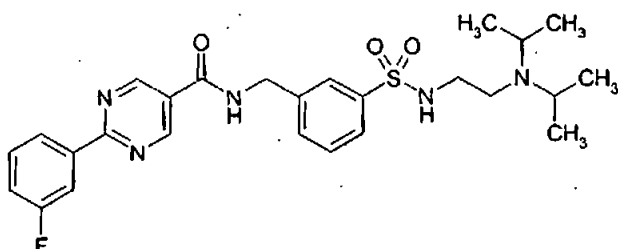


25 Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-dimetil-pentano-1,5-diamina como la amina del procedimiento X se prepara 3-(5-dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (175 mg). MS: 500 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,22-1,27 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,44-1,57 (m, 2H), 2,70-2,74

(m, 8H), 2,92-2,99 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,56-7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,56 (t, 1H).

Ejemplo 67

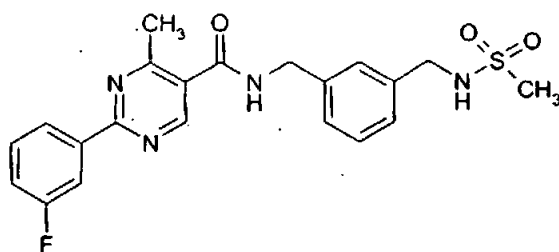
3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



Siguiendo los procedimientos generales X, Z y W, pero usando N¹,N¹-diisopropil-etano-1,2-diamina como la amina del procedimiento X se prepara 3-(2-diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (150 mg). MS: 514 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,21 (t, 12H), 3,06-3,08 (m, 4H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,60-7,75 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,59 (t, 1H).

Ejemplo 68

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



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

Etapa 2. Una solución de éster etílico del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (6,7 g, 27,2 mmol) y NaOH (2,1 g, 54,4 mmol) en una solución 1:1:1 de THF, MeOH y agua (300 ml) se calienta a reflujo durante 45 min. El THF/MeOH se evapora y la solución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH entre 2 y 3. El sólido se retira por

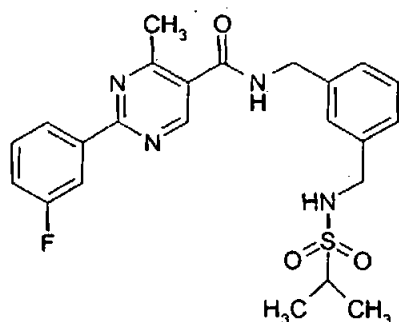
filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (5,4 g, 91%) en forma de un sólido. MS: 233 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,85 (s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,20 (s, 1H).

- 5 Etapa 3. A una solución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,195 g, 0,89 mmol) en THF (5 ml) se le añade carbonildiimidazol (0,18 g, 1,1 mmol) y se calienta a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se añade éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico (0,25 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agita durante 12 horas. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca con
- 10 Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%-80%/heptano para producir éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,32 g, 80%) en forma de un sólido. MS: 451 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,38 (s, 9H), 2,65 (s, 3H), 4,14 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

- 15 Etapa 4. A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,05 g, 0,111 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se le añade TFA (0,013 ml, 0,111 mmol) y la mezcla se agita durante 2,5 horas. Se concentra la mezcla al vacío. El residuo se disuelve en THF (2 ml). Se añaden Et_3N (0,05 ml, 0,333 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,010 ml, 0,133 mmol) y la mezcla se agita durante 12 horas. La mezcla se diluye con EtOAc (100 ml) se lava con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 50 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%-80%/heptano para producir 3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (0,03 g, 64%) en forma de un polvo. MS: 429 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,65 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,18 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,50 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H); $\text{Cl}_{50} = 48,5$ nM.

Ejemplo 69

- 30 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico

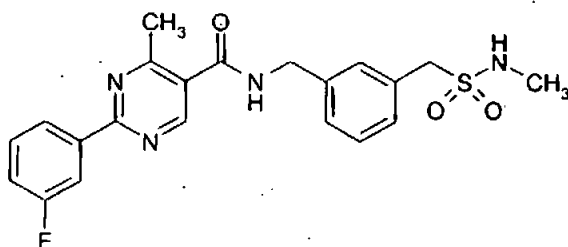


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 68 (etapa 3) pero sustituyendo éster *terc*-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por cloruro de isopropanosulfonilo (0,57

mmol) se prepara 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg) en forma de un sólido. MS: 456 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,25 (m, 1H).

Ejemplo 70

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



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

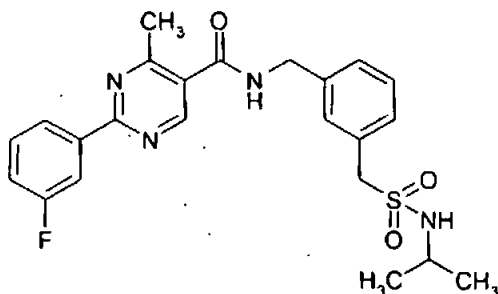
Etapa 2: A una solución de C-(3-ciano-fenil)-N-metil-metanosulfonamida (42 mg, 0,2 mmol) en THF (4 ml) se le añade una solución de BH₃·THF en THF (1 M, 1 ml). La mezcla se cierra herméticamente y se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante 120 segundos. La mezcla se vierte en HCl 1 M (20 ml), se basicifica con NaOH 3 M a pH ~10, se extrae con DCM (2 x 50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío para producir C-(3-aminometil-fenil)-N-metil-metanosulfonamida, que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

1H), 8,90 (s, 1H), 9,23 (m, 1H).

Ejemplo 71

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



5

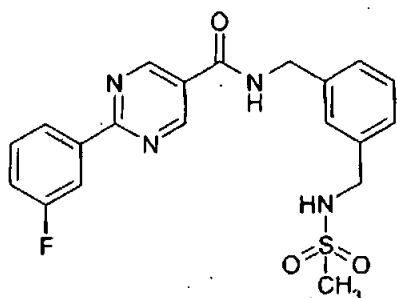
Etapa 1: A una solución de 3-bromometil-benzonitrilo (2 g, 10,2 mmol) en EtOH (50 ml) se le añade una solución de Na_2SO_3 (1,3 g, 10,3 mmol) en H_2O (50 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se concentra la mezcla al vacío. El residuo se suspende en DCM (100 ml) y DMF (1 ml), se enfría a 0°C y se trata con cloruro de oxalilo (4,5 ml, 24,4 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con salmuera (100 ml), se extrae con DCM (2 x 100 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en THF (100 ml) y se trata con isopropilamina (3,5 ml, 40,8 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, se diluye con EtOAc (200 ml), se lava con NH_4Cl acuoso saturado (2 x 100 ml), se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%-80%/heptano para producir C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida en forma de un polvo. MS: 237 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 3,36 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,85 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución de C-(3-ciano-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida (0,5 g, 2,06 mmol) en THF (10 ml) se le añade una solución de BH_3 /THF en THF (1 M, 10,3 ml). La mezcla se cierra herméticamente y se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante 120 segundos. La mezcla se vierte en HCl 1 M (50 ml), se basicifica con NaOH 3 M a pH ~10, se extrae con DCM, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra al vacío para producir C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida, que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 68 (etapa 3) pero sustituyendo éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico por C-(3-aminometil-fenil)-N-isopropil-metanosulfonamida (2 mmol) se prepara 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico (160 mg) en forma de un sólido. MS: 457 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,09 (d, $J = 6,4$, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 5,8$, 2H), 6,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,27-7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,24 (m, 1H); $\text{Cl}_{50} = 34$ nM.

Ejemplo 72

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

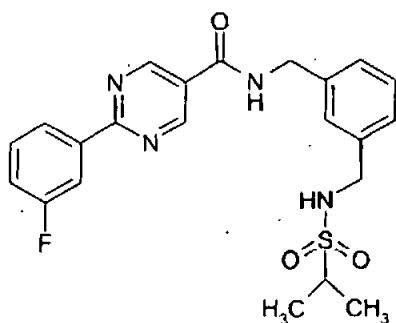
carboxílico

Etapa 1. A una solución de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 2,25 mmol) en THF (25 ml) se le añade carbonildiimidazol (0,5 g, 2,7 mmol) y se calienta a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se añade éster terc-butílico del ácido (3-aminometil-bencil)-carbámico (0,67 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agita durante 12 h, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con salmuera (2 x 50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%-80%/heptano para producir éster terc-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,8 g, 80%) en forma de un sólido. MS: 437 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,35 (s, 9H), 4,13 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,48 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,43 (m, 1H).

Etapa 2. A éster terc-butílico del ácido [3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil]-bencil]-carbámico (0,28 g, 0,64 mmol) a 0°C se le añade HCl en dioxano (6,5 ml, 4 N) y la mezcla se agita durante 2,5 horas. Se concentra la mezcla al vacío. El residuo se disuelve en DCM (3 ml) y se añaden Et₃N (0,21 ml, 0,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,105 ml, 0,13 mmol). La mezcla se agita durante 12 horas, se diluye con EtOAc (100 ml), se lava con NH₄C acuoso saturado (2 x 50 ml), se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%-80%/heptano para producir 3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (0,25 g, 94%) en forma de un polvo. MS: 459 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,85 (s, 3H), 4,17 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,27-7,62 (m, 5H), 8,17 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 9,45 (m, 1H).

25 Ejemplo 73

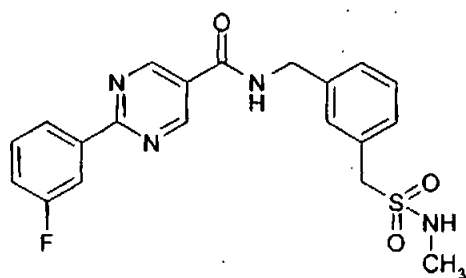
3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 74

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



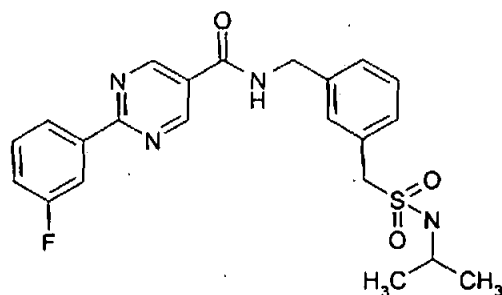
10

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

15

Ejemplo 75

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



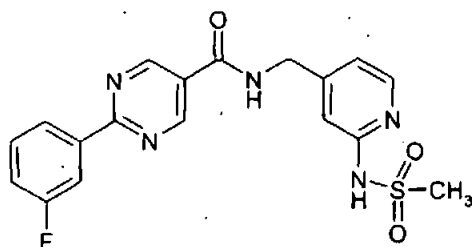
20

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

25

Ejemplo 76

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



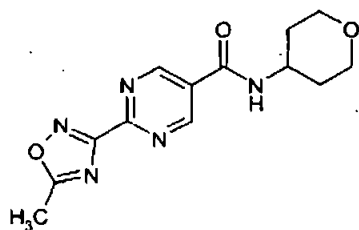
Etapa 1: Una solución de 2-amino-isonicotinonitrilo (1 g, 8,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,716 ml, 9,2 mmol) en piridina (10 ml) se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se vierte en hielo y se agita durante 20 min. La mezcla se filtra y se lava con agua (100 ml), seguido de éter dietílico (100 ml). El sólido se seca al vacío para producir N-(4-ciano-2-piridinil)-metanosulfonamida (1,1 g, 66%). MS: 198 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,32 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H).

Etapa 2: Se disuelve N-(4-ciano-2-piridinil)-metanosulfonamida (0,15 g, 0,76 mmol) en MeOH (4 ml) y HCl concentrado (2 ml) y se trata con Pd/C (al 10%, 150 mg). La mezcla se agita en una atmósfera de H₂ durante 12 horas, se filtra y se concentra al vacío para producir N-(4-aminometil-2-piridinil)-metanosulfonamida (0,15 g, 97%), que se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

20 Ejemplo 77

(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico



Etapa 1. A una solución de éster metílico del ácido 2-metilsulfanil-pirimidina-5-carboxílico 1 (1 g, 5,43 mmol) en DCM (60 ml) se le añade en porciones MCPBA (2,81 g, 16,29 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución de Na₂S₂O₃ (1,6 g) en agua (60 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Las capas se separan y la capa de agua se extrae con DCM (2 x 20 ml). La capa de DCM combinada se lava con NaHCO₃ saturado (3 x 20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-

5-carboxílico en forma de un sólido (1,05 g, 90%). MS: 217 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 9,44 (s, 2H).

Etapa 2. A una solución de éster metílico del ácido 2-metanosulfonil-pirimidina-5-carboxílico 2 (2,5 g, 11,56 mmol) en DCM (30 ml) se le añade lentamente una solución de cianuro de tetrabutilamonio (3,1 g, 11,56 mmol) en agua (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 80 min. La mezcla se lava con agua (2 x 20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5-60% en heptano para producir éster metílico del ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico (1,16 g, 61%) en forma de un sólido. MS: 164 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,05 (s, 3H), 9,37 (s, 2H).

Etapa 3. A una solución de éster metílico del ácido 2-ciano-pirimidina-5-carboxílico 3 (1 g, 6,13 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,64 g, 9,2 mmol) y acetato sódico (0,76 g, 9,2 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Al residuo se le añade agua (30 ml) y el sólido se filtra y se lava dos veces con agua. El sólido se seca en un horno de vacío durante una noche para producir éster metílico del ácido 2-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (1,09 g, 91%) en forma de un sólido. MS: 197 (M+H).

Etapa 4. A una solución de éster metílico del ácido 2-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 4,59 mmol) en piridina (15 ml) se le añade gota a gota cloruro de acetilo (432 mg, 5,5 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se calienta a reflujo durante 3 h. La solución se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. Al residuo se le añade agua (30 ml) y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lava con NaHCO₃ saturado, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-(5-metil-[1,2,3]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg, 89%) en forma de un sólido. MS: 221 (M+H).

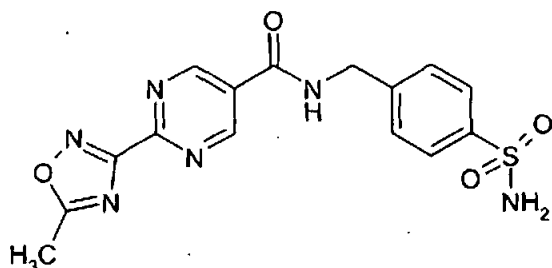
Etapa 5. A una solución de éster metílico del ácido 2-(5-metil-[1,2,3]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (900 mg) en MeOH (20 ml) se le añade una solución de LiOH (100 mg) en agua (20 ml) a 0°C. El baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante 10 min más. El disolvente se evapora y se añade agua (20 ml). La solución de agua se lava con éter (2 x 20 ml) y se acidifica con HCl 2 N a pH ~ 3. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua y se seca en un horno de vacío durante una noche para producir ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (350 mg, 37%) en forma de un sólido. MS: 207 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,73 (s, 3H), 9,39 (s, 2H).

Etapa 6. A una solución de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 ml) se le añaden 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 10 min y se añade tetrahidro-piran-4-ilamina (27 mg, 0,26 mmol). La mezcla se

agita durante una noche, se lava con HCl 2 N (1 x 5 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 5 ml) y agua (1 x 5 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 5% en DCM para producir tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico (33 mg) en forma de un sólido. MS: 290 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,70 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 9,26 (s, 2H); CI₅₀ = 513,5 nM.

Ejemplo 78

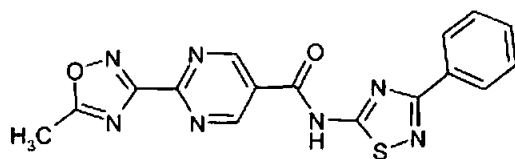
4-Sulfamoil-bencenoamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 77 (etapa 6) pero sustituyendo tetrahidro-piran-4-ilamina por 4-aminometil-bencenosulfonamida se prepara 4-sulfamoil-bencenoamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,72 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,39 (s, 2H).

15 Ejemplo 79

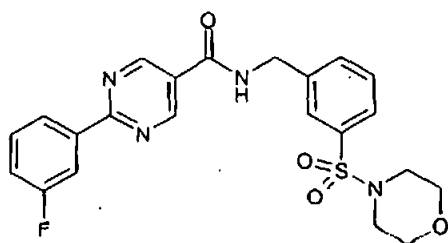
(3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 77 (etapa 6) pero sustituyendo tetrahidro-piran-4-ilamina por 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina se prepara (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 366 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,74 (s, 3H), 7,56 (m, 3H), 8,24 (m, 2H), 9,63 (s, 2H).

Ejemplo 80

- 25 3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico

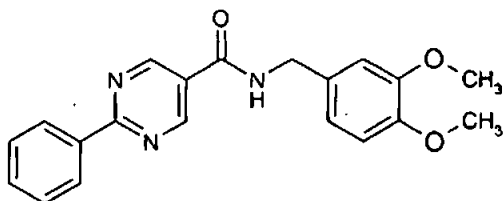


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo la anilina por 3-

(morfolinasulfonil)-bencilamina, se prepara 3-(morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 457 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,88-3,10 (m, 4H), 3,65-3,85 (m, 4H), 4,78 (d, 2H), 6,88-7,05 (s a, N-H), 7,18-7,35 (m, H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,60-7,80 (m, 3H), 8,10-8,35 (c, 4H), 9,21 (s, 2H).

5 Ejemplo 81

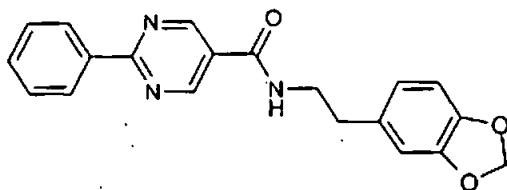
3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3,4-dimetoxil-bencilamina (0,3 mmol), se prepara 3,4-dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 350 (M+H).

Ejemplo 82

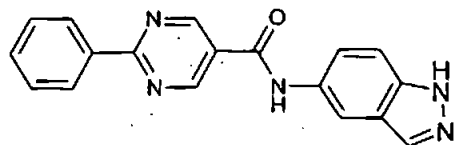
(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 83

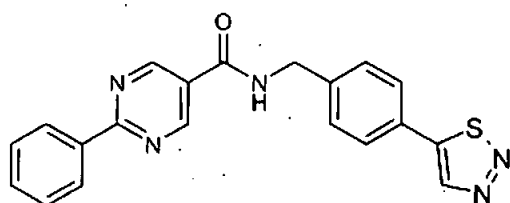
(1H-Indazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 25 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol), se prepara (1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 316 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, H), 7,06 (c, H), 7,52-7,63 (m, 4H), 8,10 (s, H), 8,38 (d, H), 8,57 (m, 3H), 9,53 (s, H); Cl₅₀ = 23 nM.

Ejemplo 84

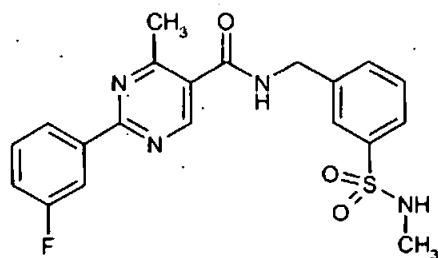
4-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il-bencilamina (0,3 mmol), se prepara 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 374 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,25 (d, 2H), 7,52-7,60 (m, 5H), 8,12 (d, 2H), 8,45 (m, 2H), 9,31 (s, 2H), 9,46 (s a, N-H), 9,59 (s, H); CI₅₀ = 6,5 nM.

Ejemplo 85

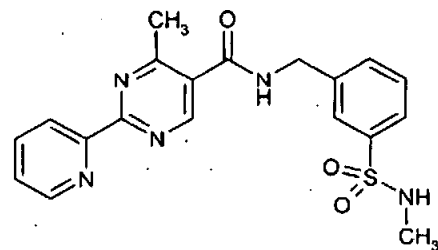
3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico



10 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5, pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreuro de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, se prepara 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-
15 carboxílico en forma de un sólido. MS: 415 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 3H), 4,72 (d, 2H), 6,70 (s a, N-H), 7,15-7,26 (m, H), 7,41-7,65 (m, 3H), 7,77 (d, H), 7,85 (s, N-H), 8,15 (d, H), 8,24 (d, H), 9,76 (s, H). CI₅₀ = 106 nM.

Ejemplo 86

3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico

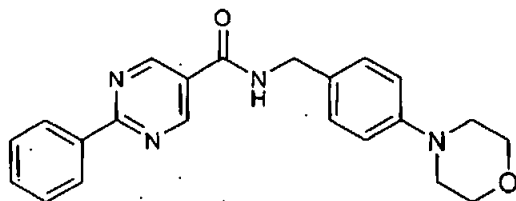


20 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, se prepara 3-
25 metilsulfamoil-bencilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 398 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 7,23-7,42 (m, 3H), 7,48-7,60 (m, H), 7,61-7,68 (d, H), 7,78-7,93 (m, 2H), 8,37-8,44 (d, H),

8,51-8,62 (m, H), 8,67 (s, H).

Ejemplo 87

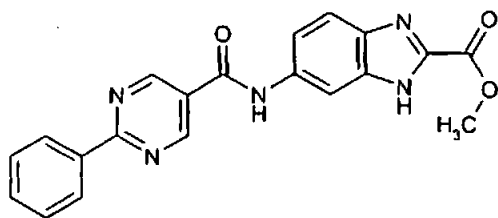
4-Morfolin-4-il-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 4-morfolin-4-il-bencilamina, se prepara 4-morfolin-4-il-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 375 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,18 (t, 4H), 3,88 (t, 4H), 4,62 (d, 2H), 6,48 (s a, N-H), 6,92 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,50 (m, 2H), 9,16 (s, 2H); Cl₅₀ = 12 nM.

10 Ejemplo 88

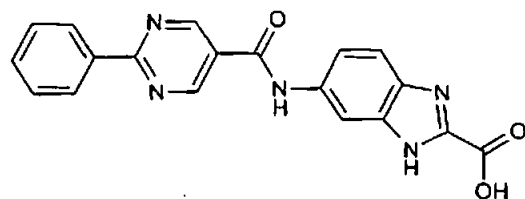
Éster metílico del ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico



- 15 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8 pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por éster metílico del ácido 6-amino-1H-benzoimidazol-2-carboxílico, se prepara éster metílico del ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico en forma de un sólido. MS: 374 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,95 (s, 3H), 7,52-7,63 (m, 5H), 7,70-7,82 (m, H), 8,29 (s, H), 9,38 (s, 2H), 10,68 (d, H).

20 Ejemplo 89

Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico

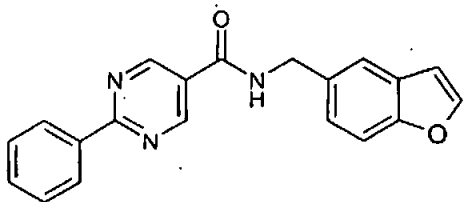


- Una solución de éster metílico del ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico (0,44 mmol) y LiOH (4,40 mmol) en MeOH/agua/tetrahydrofurano (1:1:1, 60 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El MeOH y el THF se evaporan al vacío y la mezcla acuosa se acidifica con HCl al 5% a pH ~2. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua (10 ml) y se seca para dar ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico en forma de un sólido (115 mg). MS: 360

(M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,52-7,70 (m, 5H), 8,30 (s, H), 8,48 (m, 3H), 9,28 (s, H), 9,38 (s, 2H), 10,73 (s, N-H).

Ejemplo 90

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



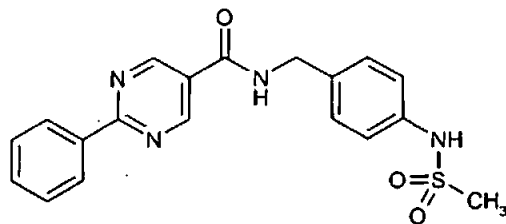
5

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por C-benzofuran-5-ilmetilamina, se prepara (Benzofuran-5-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 330 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,79 (d, 2H), 6,58 (s a, N-H), 6,78 (m, H), 7,32 (c, H), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,64 (s, H), 7,66 (d, 2H), 8,48 (m, 2H), 9,18 (s, 2H); CI_{50} = 7 nM.

10

Ejemplo 91

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



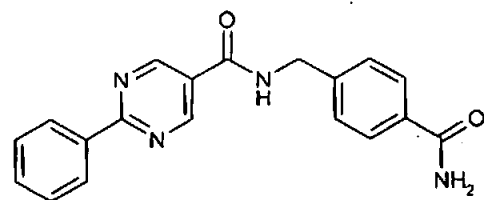
15

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por N-(4-aminometil-fenil)-metanosulfonamida, se prepara 4-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,96 (s, 3H), 4,89 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,51-7,63 (m, 3H), 78,43 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 9,36 (s a, N-H).

20

Ejemplo 92

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



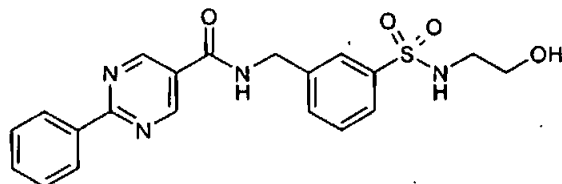
25

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por 4-aminometil-benzamida se prepara 4-carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 333 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO-

d_6): δ 4,59 (d, 2H), 7,32 (s, N-H), 7,43 (d, 2H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,94 (s, H), 8,47 (m, 2H), 9,37 (s 2H), 9,43 (t, N-H); CI_{50} = 16 nM.

Ejemplo 93

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



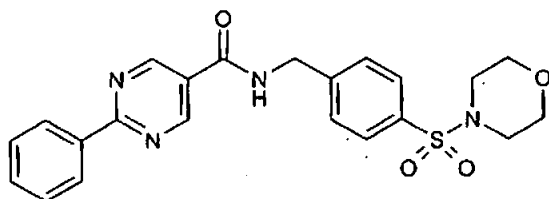
5

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 3-aminometil-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida, se prepara 3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 413 (M+H); 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,96 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 4,78 (d, 2H), 7,42-7,91 (m, 9H), 8,46 (m, 2H), 9,22 (s, 2H), 9,40 (s a, N-H).

10

Ejemplo 94

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



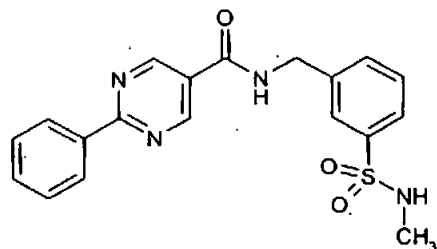
15

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,35 mmol), y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 4-(morfolin-4-sulfonil)-bencilamina, se prepara 4-(morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 439 (M+H); 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,96 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 4,73 (s, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,49 (d, 2H), 9,26 (s, 2H).

20

Ejemplo 95

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



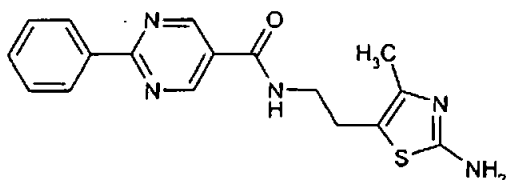
25

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreto de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, se prepara 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido.

MS: 383 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2,53 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 7,26 (m, H), 7,46-7,80 (m, 7H), 7,87 (s, H), 8,49 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

Ejemplo 96

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



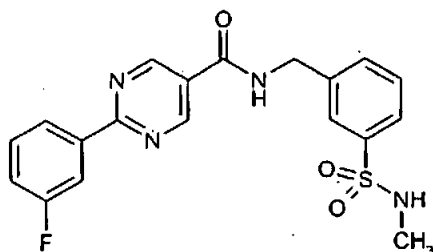
5

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (0,12 mmol), y sustituyendo la anilina por dihidrobromuro de 5-(2-amino-etil-tiazol-2-ilamina, se prepara [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 340 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,11 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 3,61 (c, 2H), 6,70 (s a, N-H), 7,40-7,58 (m, 3H), 8,37-8,54 (m, 2H), 9,12 (s, 2H).

10

Ejemplo 97

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



15 Etapa 1: Un matraz que contiene DCM (90 ml) y metilamina en agua (al 40% en peso, 7,5 mmol) se enfría en un baño de agua enfriada con hielo con agitación magnética. Se añade cloruro de 3-ciano-bencenosulfonilo (5 g, 2,49 mmol) junto con DCM (10 ml) para lavar las paredes del matraz. Después de 30 min, se añade HCl concentrado en agua a 0°C, hasta que la reacción es ácida (pH < 4). Se añade agua (50 ml) y el DCM se retira al vacío. El residuo se
20 filtra para producir 3-ciano-N-metil-bencenosulfonamida en forma de un sólido (99%). MS: 195 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,76 (d, 3H), 4,48 (s ancho, N-H), 7,7 (t, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H).

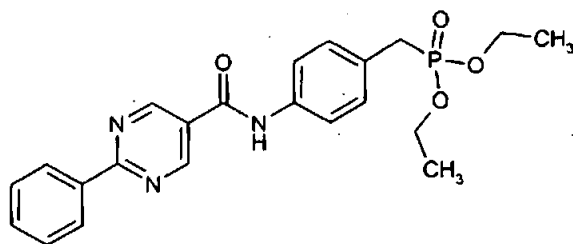
Etapa 2: A una solución de 3-ciano-N-metil-bencenosulfonamida (4,88 g, 2,49 mmol) en MeOH (160 ml) se le añade HCl concentrado en agua (16 ml) seguido de la adición de Paladio sobre Carbono (al 10% en peso, agua al 50% en peso, 1,6 g). Como alternativa, con agitación magnética, la reacción se pone al vacío y a 1 atmósfera de hidrógeno (globo) durante tres ciclos. Después, la reacción se deja a 1 atmósfera de hidrógeno con agitación durante 2 días. La reacción se filtra a través de celite y se añade Paladio sobre Carbono preparado recientemente (al 10% en peso, agua al 50% en peso, 1,6 g). La reacción se agita durante 24 horas a 1 atmósfera de
25 hidrógeno. La reacción se filtra a través de celite y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar hidrocloruro de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida, en forma de un sólido
30

(99%). MS: 201 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,41 (d, 3H), 4,12 (d, 2H), 7,23-7,57 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,49 (s ancho, 3H).

- Etapa 3: A una mezcla de del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (545 mg, 2,5 mmol) y DCM (35 ml) se le añade cloruro de oxalilo (635 mg, 5 mmol) seguido de la adición de DMF (20 μl). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade tolueno anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (30 ml). La solución resultante se añade a una mezcla de hidrocloreuro de 3-aminometil-N-metil-bencenosulfonamida (590 mg, 2,5 mmol), carbonato sódico (530 mg, 5 mmol) y agua (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Aproximadamente 80% del EtOAc se retira al vacío y se añade heptano para precipitar el producto. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza dos veces en EtOAc para producir 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (400 mg). Las aguas madre se concentran y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida para producir más 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (130 mg) en forma de un polvo. MS: 401 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,41 (d, 3H), 4,64 (d, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,57-7,70 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,33 (s, 2H), 9,53 (t, 1H). CI_{50} = 9,5 nM.

Ejemplo 98

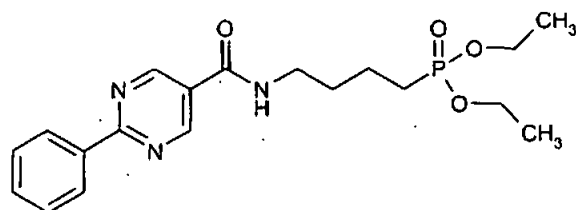
20. Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico



- Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por éster dietílico del ácido (4-amino-bencil)-fosfónico, se prepara éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-bencil}-fosfónico en forma de un sólido. MS: 426 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 3,79 (c, H), 3,99 (c, H), 4,20 (m, 2H), 5,91 (c, 4,62 (d, H), 7,27 (d, 3H), 7,48 (s, 3H), 7,67 (d, 2H), 8,42 (d, 2H), 9,28 (s, H), 9,53 (s, H); CI_{50} = 38 nM.

Ejemplo 99

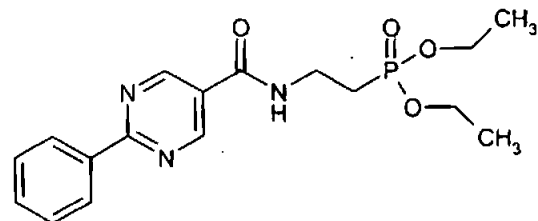
30. Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico



- Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por oxalato de éster dietílico del ácido (4-aminobutil)-fosfónico, se prepara éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico en forma de un sólido. MS: 392 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,31 (t, 6H), 1,77 (m, 6H), 3,48 (c, 2H), 3,97-4,19 (m, 4H), 7,40-7,58 (m, 3H), 7,84 (s a, N-H), 8,40-8,57 (m, 2H), 9,23 (s, 2H); $\text{CI}_{50} = 23,5$ nM.

Ejemplo 100

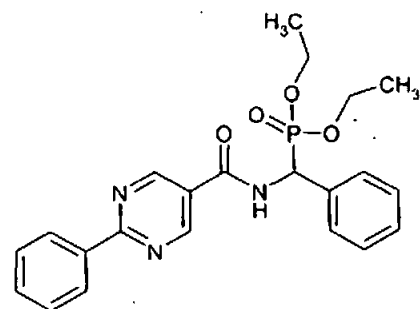
Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico



- Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por oxalato de éster dietílico del ácido (4-aminoetil)-fosfónico, se prepara éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico en forma de un sólido. MS: 364 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,38 (t, 6H), 2,16 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,03-4,22 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 8,09 (s a, N-H), 8,48 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

Ejemplo 101

Éster dietílico del ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico

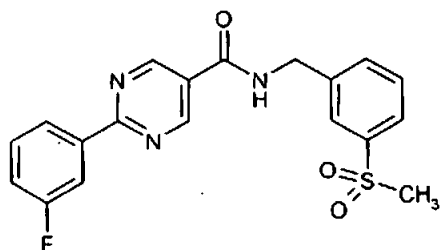


- Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo ácido 2-(3-fluorofenil)-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo la anilina por hidrocloreuro de éster dietílico del ácido (amino-fenil-metil)-fosfónico, se prepara éster dietílico del ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico en forma de un sólido. MS: 426 (M+H); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 3,70-3,90 (m, H), 3,90-4,08 (m, H), 4,09-4,31 (m, 2H), 5,88 (c, H), 7,27 (m, 3H), 7,47 (m, 3H), 7,65

(d, H), 8,43 (m, 2H), 9,27 (s, 2H), 9,35 (d, N-H); Cl_{50} = 48 nM.

Ejemplo 102

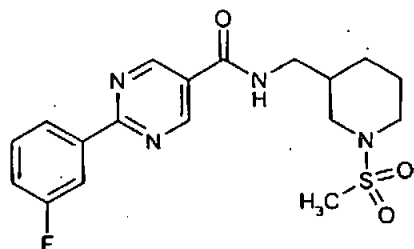
3-Metanosulfonyl)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



- 5 Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 5 pero sustituyendo la anilina por 3-metanosulfonyl-bencilamina, se prepara 3-metanosulfonyl)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 386 (M+H); 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 3,12(s, 3H), 4,93 (d, 2H), 7,24-7,37 (m, H), 7,48-7,70 (m, 2H), 7,77 (d, H), 7,88 (d, H), 7,98 (s, H), 8,20 (d, H), 8,34 (d, H), 9,25 (s, 2H).

10 Ejemplo 103

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



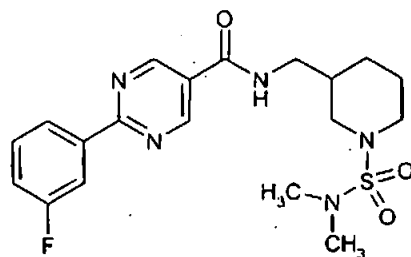
- Etapa 1: A una solución de carbonato potásico (13,94 mmol) y éster terc-butílico del ácido 3-aminometil-piperidina-1-carboxílico (4,65 mmol) en acetato de etilo (30 ml) y agua (20 ml) se le añade una solución de cloruro del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (4,65 mmol) en acetato de etilo (20 ml). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico en forma de un sólido. MS 415 (M + H); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (s, 9H), 1,55-2,22 (m, 5H), 2,90-4,90 (m, 6H), 7,15-7,25 (m, H), 7,41-7,53 (m, H), 7,56 (s a, NH), 8,18 (d, H), 8,29 (d, H), 9,21 (s, 2H).

- Etapa 2: Se burbujea gas cloruro de hidrógeno en una solución de éster terc-butílico del ácido 3-([2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carbonil]-amino)-metil)-piperidina-1-carboxílico (3,76 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentra al vacío para producir hidrocloruro de (piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS 415 (M + H); 1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1,22-1,50 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, H), 1,90-2,06 (s a, 2H), 2,06-2,17 (s a, 6H), 2,73-3,04 (m, 2H), 3,24-3,50 (m, H), 7,24-7,35 (m, H), 7,48-7,60 (m, H), 8,19 (d, H), 8,34 (d, H), 9,23 (s, 2H).

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

Ejemplo 104

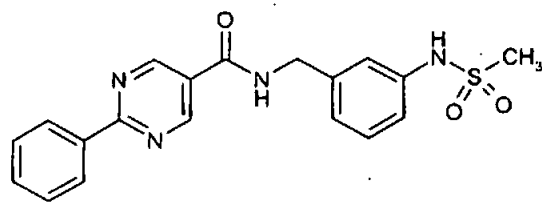
(1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 105

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

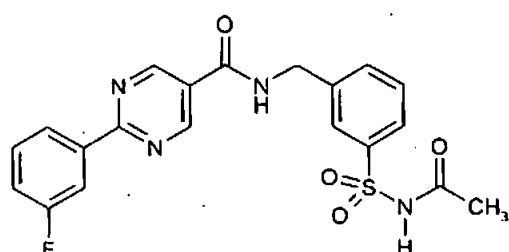


Se añade cloruro de metanosulfonilo (0,553 mmol) a una solución agitada de 3-amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (Ejemplo 115, 0,526 mmol) y trietilamina (1,05 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una

hora. La mezcla de reacción se inactiva con HCl al 5% y se extrae con DCM (20 ml). La capa orgánica se separa, se lava con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-5% en DCM para producir 3-metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico (200 mg) en forma de un sólido. MS: 383 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,76-4,72 (m, 2H), 7,00 (s a, N-H), 7,05-7,23 (m, 2H), 7,27-7,60 (m, 5H), 8,40-8,53 (m, 2H), 9,16 (s, 2H).

Ejemplo 106

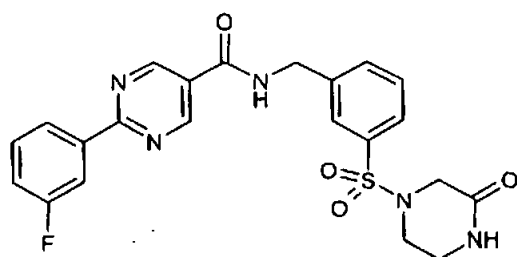
3-Acetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico



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

Ejemplo 107

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

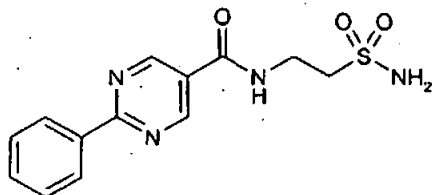


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 106, pero sustituyendo N-acetil-3-aminometil-bencenosulfonamida por 4-(3-aminometil-bencenosulfonil)-piperazin-2-ona, se prepara 3-(3-oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido.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

(m, 2H), 8,28 (d, H), 9,29 (s, 2H), 9,45 (t, N-H).

Ejemplo 108

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



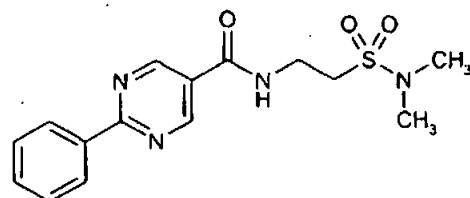
5

A una solución de cloruro del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (1,51 mmol) y amida del ácido 2-amino-etanosulfónico (1,51 mmol) en DCM (15 ml) se le añade diisopropiletilamina (4,53 mmol). La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla al vacío. El residuo se lava con agua y DCM para producir (2-sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 307 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,25 (c, 2H), 3,67 (m, 2H), 6,93 (s, N-H), 7,47-7,60 (m, 3H), 8,36-8,48 (m, 2H), 8,92-9,15 (m, N-H), 9,16-9,36 (m, 2H); Cl₅₀ = 55 nM.

10

Ejemplo 109

(2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



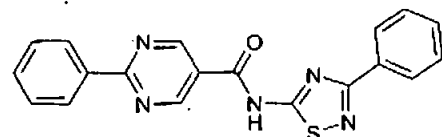
15

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 108 pero sustituyendo amida del ácido 2-amino-etanosulfónico por amida del ácido 2-dimetilamino-etanosulfónico, se prepara (2-dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,76 (s, 6H), 3,29 (t, 2H), 3,62-3,73 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 3H), 8,42 (m, 2H), 9,06 (s a, N-H), 9,20 (s, 2H); Cl₅₀ = 82 nM.

20

Ejemplo 110

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



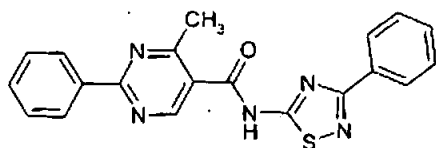
25

A una suspensión de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (400 mg, 2 mmol) en DCM (10 ml) se le añade cloruro de oxalilo (0,2 ml, 2,3 mmol) a 0°C seguido de DMF (0,23 ml, 3 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 20 minutos, se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 20 min más. La mezcla se concentra al vacío. El residuo se disuelve en DCM y se añade 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (248 mg, 1,4 mmol) seguido de NMP (0,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se concentra al vacío. El residuo se tritura en DCM

para producir (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico (300 mg) en forma de un sólido. MS: 360 (M+H); CI_{50} = 30 nM.

Ejemplo 111

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



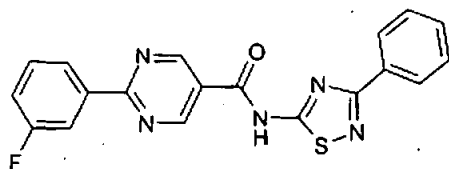
Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico, se prepara

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

MS: 374 (M+H); 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2,77 (s, 3H), 7,54-7,60 (m, 6H), 8,23 (d, 2H), 8,48 (d, 2H), 9,22 (s, 1H), 13,88 (s, 1H).

Ejemplo 112

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

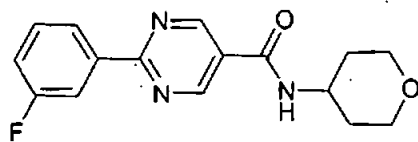


Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, se prepara

(3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 378 (M+H).

Ejemplo 113

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



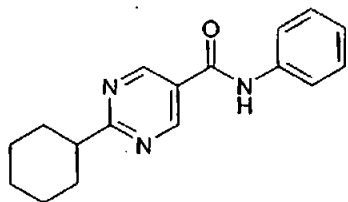
Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 110 pero sustituyendo ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo 3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina por tetrahidro-piran-4-ilamina, se prepara

(tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico. MS: 302 (M+H); 1H RMN (300

MHz, CD_3OD): δ 1,60-1,64 (m, 2H), 1,81-1,84 (d, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,38-3,45 (t, 2H), 3,88-3,92 (d, 2H), 4,02-4,06 (m, 1H), 7,46 (t, 1H) 7,62 (c, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,27 (s, 2H).

Ejemplo 114

Fenilamida del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico



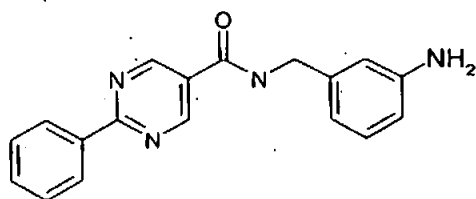
Etapa 1. A una solución de hidrocloreto de ciclohexanocarboxamida (1 g, 7,9 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se le añade 3,3-dimetoxi-2-carbometoxiprop-1-en-1-óxido sódico (1,82 g, 9,2 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100°C en una atmósfera de N₂ durante 3 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (59 ml). La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera acuosa saturada, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío para producir éster metílico del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico (0,5 g, 29%) en forma de un sólido. MS: 221 (M+H).

Etapa 2. Una solución de éster metílico del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico (0,97 g, 4,39 mmol) y LiOH acuoso (1 M, 4,39 ml) en MeOH (6 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El MeOH se evapora al vacío y la solución acuosa se trata con HCl 3 N para ajustar el pH entre 2 y 3. El precipitado resultante se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío para producir ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico (0,2 g, 22%) en forma de un sólido. MS: 207 (M+H).

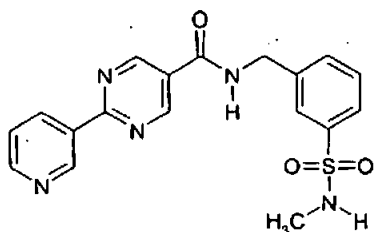
Etapa 3. Una mezcla de ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,48 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (74,2 mg, 0,55 mmol) y PS-DCC (505 mg, 1,28 mmol/g, 0,65 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añade anilina (30 mg, 0,32 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas, se añade PS-trisamina (388 mg, 3,75 mmol/g, 1,45 mmol) y la mezcla continúa en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se filtra y se lava con DCM. El filtrado se concentra *al vacío* para producir fenilamida del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico (45,6 mg, 51%) en forma de un sólido. MS: 282 (M+H); Cl₅₀ = 4960 nM.

Ejemplo 115

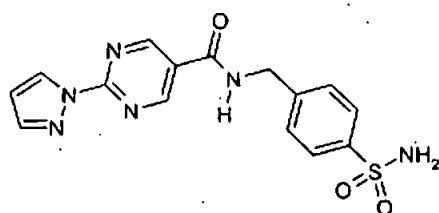
3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico



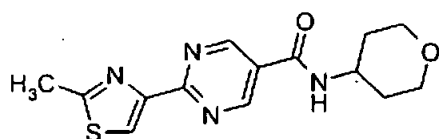
Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 8, pero sustituyendo 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]isotiazol-5-ilamina por 3-amino-bencilamina se prepara 3-amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 305 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 4,52 (s,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

Ejemplo 116**3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico**

Una mezcla de hidrocloreto del ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (237 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (380 mg, 1 mmol) en DMF seca (15 ml) se trata con diisopropiletilamina (0,36 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade hidrocloreto de 3-metilsulfamoilbencilamina (355 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se retira y el residuo se reparte entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se separa, se lava con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra al vacío. El residuo se tritura con EtOAc. El sólido resultante se filtra y se lava con éter para producir 3-metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico (185 mg, 48%). MS: 384 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,43 (d, 3H), 4,65 (d, 2H), 7,45-7,55 (c, 1H), 7,60-7,75 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,72-8,80 (m, 2H), 9,35 (s, 2H), 9,55 (m, 2H).

Ejemplo 117**4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico**

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 116 pero sustituyendo hidrocloreto del ácido 2-(3-piridil)pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo hidrocloreto de 3-metilsulfamoilbencilamina por hidrocloreto de 4-aminometilbencenosulfonamida se prepara 4-sulfamoil-bencilamida del ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 359 (M+H); CI₃₀ = 266 nM.

Ejemplo 118**(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico**

Siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 116 pero sustituyendo hidrocloreto del ácido 2-(3-piridil)pirimidina-5-carboxílico por ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico, y sustituyendo hidrocloreto de 3-metilsulfamoilbencilamina por tetrahidro-piran-4-

ilamina se prepara (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico en forma de un sólido. MS: 305 (M+H); Cl_{50} = 82 nM.

- Siguiendo los procedimientos generales descritos en los ejemplos anteriores, pueden prepararse los siguientes compuestos:
- (1-fenil-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - (4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 - (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 - (1-Fenil-etil)-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - (1-Carbamimidol-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
 - [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 - [2-(Pirrolidina-1-sulfonyl)-etil]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - Éster terc-butílico del ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,
 - 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-[(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-[(Tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - 3-Isobutilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 - (5-Metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

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

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

PROTOCOLOS DE ENSAYO *IN VITRO* PARA IDENTIFICAR INHIBIDORES DE PGD2 SINTASA HEMATOPOYÉTICA

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse para determinar la actividad de inhibición enzimática contra la PGD2 Sintasa de acuerdo con uno de los siguientes ensayos.

10 Ensayo 1: Ensayo de Polarización de Fluorescencia

Como se describe en la publicación PCT WO 2004/016223, Ejemplo II.

Ensayo 2: Método de Inmunoensayo Enzimático (EIA)

I. Soluciones de Ensayo

a. Preparación de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)

15 Preparar KH_2PO_4 0,1 M a partir de KH_2PO_4 0,1 M (Sigma, N° Cat P-8709)

Preparar K_2HPO_4 0,1 M a partir de K_2HPO_4 en polvo (Fisher, BP363-500)

Mezclar K_2HPO_4 0,1 M con KH_2PO_4 0,1 M para ajustar el pH a 7,4.

b. Preparación de γ -globulina al 0,5%

Añadir 0,1 g de γ -globulina (Sigma, N° Cat G-5009) a 20 ml de tampón
20 K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4), preparar alícuotas de 1ml/vial y conservar a -
80°C.

c. Preparación de GSH 100 mM

Añadir 307 mg de GSH (Sigma, N° Cat G-6529) a 10 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4
0,1 M (pH 7,4) y conservar a - 80°C.

25 d. Preparación de tampón de reacción:

198 ml de tampón K_2HPO_4/KH_2PO_4 0,1 M (pH 7,4)

GSH 2 mM – Se preparó a partir de GSH 100 mM

0,4 g de glicerol

2 ml de γ -globulina al 0,5%

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

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

e. Preparación de solución de inactivación de $FeCl_2$ /ácido cítrico: (8 mg/ml de $FeCl_2$,
35 ácido cítrico 0,1 M)

Añadir 40 mg más de $FeCl_2$ (IGN, N° Cat 158046) a 5 ml de ácido cítrico 0,1 M
(Sigma, N° Cat C0759).

f. Preparación de reactivo MOX:

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

Disolver 0,1 g de metoxilamina (Cayman, N° Cat 400036/) en EtOH al 10% (10 ml).
Añadir 0,82 g de acetato sódico (Cayman, N° Cat 400037) a solución MOX y disolver.

II. Materiales y Método

- 5
- Dimetilsulfóxido (DMSO; Sigma; N° Cat D2650)
Kit Prostaglandin D2-MOX express EIA (Caymen Chemical, N° de Catálogo 500151)
Antes del ensayo, enfriar 10 ml de acetona en tubos de polipropileno y placas de 96 pocillos vacías en hielo. Todos los procedimientos excepto la dilución del compuesto se realizan en hielo.

III. Dilución del compuesto

- 10
1. Diluir el compuesto de DMSO

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

2. Diluir 2 µl de cada concentración anterior de compuesto en 38 µl de tampón de reacción en placas de 96 pocillos y mezclar.

IV. Preparación de solución enzimática de sustrato

- 15
1. Preparación de solución enzimática de 0,39 ng/µl (0,35 ng/µl al final, después de la adición del compuesto).
Mezclar 4 µl de h-PGDS humana a 4 mg/ml con 396 µl de tampón de reacción (para dar una concentración enzimática de 40 µg/ml). Añadir 46,8 µl de h-PGDS a una concentración de 40 µg/ml a 4,753 ml de tampón de reacción para dar un volumen total de 4,8 ml
- 20
2. Preparación de Solución de Sustrato (PGH2): Añadir 0,375 ml de PGH2 a una concentración de 0,1 mg/ml a 1,625 ml de acetona.

V. Reacción enzimática:

- 25
1. Añadir 60 µl de solución enzimática a los pocillos de compuesto y de control positivo (sin compuesto) en placas de polipropileno de fondo en U en hielo.
2. Añadir 60 µl de tampón de reacción y 6,6 µl de DMSO al 5% en tampón de reacción en los pocillos de control negativo de la placa.
3. Añadir 6,6 µl de compuesto diluido en tampón de reacción a los pocillos de compuesto y

mezclar.

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

VI. Ensayo EIA

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

Calcular la cantidad de PGD2 como se indica a continuación

% de control positivo calculado de acuerdo con la ecuación proporcionada a continuación;

%Control positivo = (Valor de compuesto-Control negativo) / (Valor positivo-Valor de control negativo) × 100.

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

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

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

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

Los valores de CI50 se determinan por ajuste excel para conseguir el valor de x cuando y=1/2Ymax usando el modelo logístico de 4 parámetros para las curvas de CI50.

Resultados

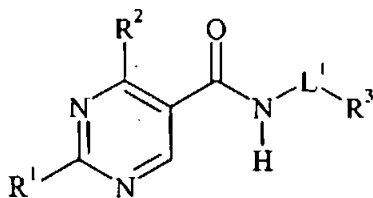
Los compuestos dentro del alcance de la invención producen una inhibición de 50% en el Ensayo de Polarización de Fluorescencia o el ensayo EIA a concentraciones dentro del intervalo de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 30 micromolar. Los valores de CI50 para los Ejemplos 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 y 114 obtenidos por el Ensayo de Polarización de

Fluorescencia, y los valores de CI_{50} para los Ejemplos 1, 30, 38, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 y 118 obtenidos por el ensayo EIA se presentan en la sección de "EJEMPLOS" de este documento.

- 5 La presente invención puede llevarse a la práctica en otras formas específicas manteniendo su espíritu o sus atributos esenciales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

- R¹ es arilo, heteroarilo o cicloalquilo (C₅-C₆), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄);
- 10 R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
- R³ es -P(=O)-(alcoxi)₂ o Y¹Y²N-SO₂-, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
- acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino;
- 15 R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-alquilenilo (C₁-C₄)-SO₂-alquilenilo (C₁-C₄)-, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
- 20 halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcoxycarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N- o Y¹Y²N-SO₂-, y
- 30 cuando R³ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, también está opcionalmente sustituido con oxo;

- L^1 es un enlace o alquileo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o cuando R^3 es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, entonces el grupo alquileo (C_1-C_6) también está opcionalmente sustituido con $-P(=O)-(alcoxi)_2$;
- 5 cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es independientemente hidrógeno o alquilo,
- R^7 es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o alcoxi, o arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde el grupo arilo o heteroarilo o el resto arilo o heteroarilo del grupo arilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcoxi o haloalcoxi; y
- 10 cada uno de Y^1 e Y^2 es independientemente:
- hidrógeno,
- alquilo opcionalmente sustituido con:
- 15 hidroxilo, carboxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo,
- alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo,
- cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o
- 20 cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxilo, o
- Y^1 e Y^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;
- o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo, heteroarilo de cinco o seis miembros o cicloalquilo (C_5-C_6), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que

cuando R¹ es fenilo o heteroarilo de seis miembros, entonces sólo está sustituido en la posición orto o meta.

- 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo o oxodiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo o piridilo, estando cada uno de ellos sustituido en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta con halo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es 2-fluorofenilo o 3-fluorofenilo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es metilo, o un hidrato,

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

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es un enlace, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es alquileo (C_1-C_3), o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L^1 es $-CH_2-$, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

15

acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquileo (C_1-C_4)- SO_2 -alquileo (C_1-C_4)-, o

20

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-$ (alcoxi) $_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcoxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

25

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y

30

cuando R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, también está opcionalmente sustituido con oxo,

35

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

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiránilo, piperidinilo, furanilo,

benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuranilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

- acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,
- 5 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilenos (C_1-C_4)- SO_2 -alquilenos (C_1-C_4)-, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
- halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$,
- 10 Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi o alcoxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o
- 15 arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y
- 20 cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, imidazolidinilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, también está opcionalmente sustituido con oxo, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 25 R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuranilo o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
- 30 nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo o alquilo opcionalmente sustituido con:
- 35 halo, carboxi, alcoxicarbonilo, arilo o heteroarilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo, o heterociclilo opcionalmente sustituido con Y^1Y^2N- , y

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

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

5 opcionalmente sustituido con alquilo,

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

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

10 acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxilo, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilenilo (C_1-C_4)- SO_2 -alquilenilo (C_1-C_4)-, o

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:

15 halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o alcoxycarbonilo, o

20 heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- o

25 $Y^1Y^2N-SO_2-$,

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

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

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

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

alquilo opcionalmente sustituido con:

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

heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo, o

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

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

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

5

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

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

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

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

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido con:

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

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

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

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

20

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

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

Fenilamida del ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,

25 Fenilamida del ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida del ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

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

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

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

30 (2,2-Dioxo-2,3-dihidro-1H-2lambda*6*-benzo[c]isotiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

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

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

[2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-il]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

35 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

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

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

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

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

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

- 3-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Piperidin-1-il-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(1-Etil-pirrolidin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 3-[2-(1H-Imidazol-4-il)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[3-(2-Metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-Pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-(2-Dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 3-(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(5-Dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-Diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 30 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Metanosulfonilamino-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 35 3-[(Propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-Metilsulfamoilmetil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(Isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico
- (2-Metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-

- carboxílico,
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Sulfamoil-bencenoamida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico
 5 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(Morfolina-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3,4-Dimetoxil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 10 (1H-Indazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-[1,2,3]Tiadiazol-5-il)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Morfolin-4-ilbencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 15 Éster metílico del ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico
 Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1H-benzoimidazol-2-carboxílico,
 (Benzofuran-5-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 4-Carbamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(2-Hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 4-(Morfolin-4-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(2-Amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 25 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
 Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico,
 Éster dietílico del ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico,
 Éster dietílico del ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico,
 30 3-Metanosulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-Metanosulfonilamino-bencilamida del ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Acetilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Oxo-piperiazina-1-sulfonil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 (2-Sulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- (2-Dimetilsulfamoil-etil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (3-Fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 5 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 Fenilamida del ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Amino-bencilamida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 3-Metilsulfamoil-bencilamida del ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
 4-Sulfamoil-bencilamida del ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico,
 10 (Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,
 (Tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (4-Metil-oxazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
 15 (5-Metilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 Éster etílico del ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
 (1-Fenil-etil)-amida del ácido (R)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [3-(1H-Tetrazol-5-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 (1-Carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 20 Amida del ácido 5-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1H-indol-3-carboxílico,
 [3-(2-Amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 {4-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
 [2-(Pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 25 Éster terc-butílico del ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,
 3-[(Piridin-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 30 3-(2-Hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahydro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 35 3-(4-Hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
 3-[(Tetrahydro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-

carboxílico,

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

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

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

- 10 (5-Isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para tratar un trastorno alérgico o inflamatorio en un paciente en necesidad de ello, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

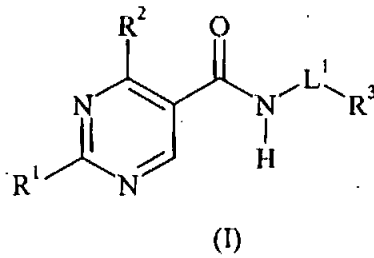
27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el trastorno alérgico o inflamatorio es rinitis alérgica.

- 25 28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el trastorno alérgico o inflamatorio es asma.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el trastorno alérgico o inflamatorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

RESUMEN

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



5

en la que R¹, R², R³ y L¹ son como se han definido anteriormente, una composición farmacéutica que comprende el compuesto, y el uso del compuesto para tratar trastornos alérgicos y/o inflamatorios, particularmente trastornos tales como rinitis alérgica, asma y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference US20040039WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/038841	International filing date (day/month/year) 04/10/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/10/2005
Applicant AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. 1.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D239/28 C07D401/04 C07D403/12 C07D413/04 A61K31/506
A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/032493 A2 (RENOVIS INC [US]; KELLY MICHAEL G [US]; JANAGANI SATYANARAYANA [US]; W) 14 April 2005 (2005-04-14) example 402	1
X	EP 1 553 089 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13) example 43	1
X	WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; MACDONALD GREGOR JAMES [GB]; MITCHELL DARREN JAS) 26 August 2004 (2004-08-26) examples 6-8	1
X	JP 03 112985 A (MORISHITA PHARMA) 14 May 1991 (1991-05-14) example 2	1
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2007

Date of making of the international search report

31/01/2007

Name and mailing address of the ISA*

European Patent Office, P.B. 5618 Patentbus 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Lauro, Paola

Form PCT/ISA/210 (pre-2005) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/038841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/25723 A (AGREVO UK LTD [GB]; RIORDAN PETER DOMINIC [GB]; BODDY IAN KENNETH [NZ]) 28 September 1995 (1995-09-28) examples 242,255,266 -----	1
X	WO 2004/011430 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]; KI) 5 February 2004 (2004-02-05) example 219 -----	1
X	PALANKI M S S ET AL: "INHIBITORS OF NF-KAPPABETA AND AP-1 GENE EXPRESSION: SAR STUDIES ON THE PYRIMIDINE PORTION OF 2-CHLORO-4-TRIFLUOROMETHYLPYRIMIDINE-5-N-(3',5'-BIS(TRIFLUOROMETHYL)-PHENYL)CARBO XAMIDE" 2000, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, PAGE(S) 3995-4004, XP000986229 ISSN: 0022-2623 example 94 -----	1
X	JP 2000 226372 A (NIPPON SODA CO) 15 August 2000 (2000-08-15) examples 1-90,1-91,2-44 -----	1
X	WO 01/70671 A2 (DU PONT [US]; LAHM GEORGE P [US]; MYERS BRIAN J [US]; SELBY THOMAS P []) 27 September 2001 (2001-09-27) examples c8,c10 -----	1
A	EP 1 471 057 A1 (BAYER HEALTHCARE AG [DE] ACTIMIS PHARMACEUTICALS INC [US]) 27 October 2004 (2004-10-27) the whole document -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038841

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005032493	A2	14-04-2005	BR PI0415167 A CA 2541299 A1 EP 1685109 A2 GB 2406856 A MX PA06003949 A WO 2005034870 A2	28-11-2006 14-04-2005 02-08-2006 13-04-2005 27-06-2006 21-04-2005
EP 1553089	A	13-07-2005	AU 2003252715 A1 CA 2494102 A1 WO 2004011440 A1 US 2005222161 A1	16-02-2004 05-02-2004 05-02-2004 06-10-2005
WO 2004072069	A	26-08-2004	EP 1606289 A1 JP 2006517574 T US 2006148855 A1	21-12-2005 27-07-2006 06-07-2006
JP 3112985	A	14-05-1991	NONE	
WO 9525723	A	28-09-1995	AT 168099 T AU 688473 B2 AU 1898195 A BR 9507105 A CN 1143954 A CZ 9602690 A3 DE 69503365 D1 DE 69503365 T2 EP 0750611 A1 HU 74778 A2 JP 9510471 T PL 316289 A1 US 5756524 A ZA 9502205 A	15-07-1998 12-03-1998 09-10-1995 09-09-1997 26-02-1997 11-12-1996 13-08-1998 07-01-1999 02-01-1997 28-02-1997 21-10-1997 06-01-1997 26-05-1998 31-10-1995
WO 2004011430	A	05-02-2004	AU 2003248122 A1	16-02-2004
JP 2000226372	A	15-08-2000	NONE	
WO 0170671	A2	27-09-2001	AR 030413 A1 AT 350365 T AU 5094601 A BR 0109757 A CA 2400167 A1 CN 1419537 A EP 1265850 A2 HU 0300263 A2 JP 2003528070 T MX PA02009207 A NZ 520728 A PL 358592 A1	20-08-2003 15-01-2007 03-10-2001 04-02-2003 27-09-2001 21-05-2003 18-12-2002 28-06-2003 24-09-2003 23-05-2003 26-09-2003 09-08-2004
EP 1471057	A1	27-10-2004	AT 316077 T AU 2004233966 A1 BR PI0409733 A CA 2523439 A1 CN 1809539 A DE 60303238 T2 DK 1471057 T3 WO 2004096777 A1	15-02-2006 11-11-2004 09-05-2006 11-11-2004 26-07-2006 14-09-2006 15-05-2006 11-11-2004

209

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1471057	A1	ES 2257616 T3	01-08-2006
		JP 2006524645 T	02-11-2006
		KR 20060089622 A	09-08-2006
		MX PA05011399 A	31-05-2006
		PT 1471057 T	31-05-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/038841

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIN, Jiang
SANOFI-AVENTIS
Route 202-208
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)
12 March 2008 (12.03.2008)

Applicant's or agent's file reference
US20040039WO

International application No.
PCT/US2006/038841

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
04 October 2006 (04.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address MU, Lan 341 Wren Lane Bedminster, NJ 07921 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address MU, Lan 34 Vanderveer Drive Basking Ridge, NJ 07920 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Aliu Odile
Facsimile No. +41 22 338 89 95	e-mail pt04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/038841

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIN, Jiang
SANOFI-AVENTIS
Route 202-206
P.O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 14 March 2008 (14.03.2008)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference US20040039WO	
International application No. PCT/US2006/038841	International filing date (day/month/year) 04 October 2006 (04.10.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. 300 Somerset Corporate Boulevard Bridgewater, NJ 08807-2854 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No. (908) 231-3800	
	Facsimile No. (908) 231-2626	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. 55 Corporate Drive Bridgewater, NJ 08807 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Borton Claudio e-mail ptf04.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference US20040039WOPCT	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2006/038841	International filing date (day/month/year) 04.10.2006	Priority date (day/month/year) 04.10.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D239/28			
Applicant Aventis Pharmaceuticals Inc.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>14</u> sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-07-20		Date of completion of this report 06.11.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523556 eprnu d Fax: +49 89 2399 - 4485		Authorized officer Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-8288 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/038841

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-89 as originally filed

Claims, Numbers

1-29 received on 20.07.2007 with letter of 20.07.2007

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
- * If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2006/038841

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 26-29

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 26-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/038841

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/038841

Re Item III.

Claims 26-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

- D1 : WO 2005/032493 A2 (RENOVIS INC [US]; KELLY MICHAEL G [US]; JANAGANI SATYANARAYANA [US]; W) 14 April 2005 (2005-04-14)
- D2 : EP 1 553 089 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 13 July 2005 (2005-07-13)
- D3 : WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; MACDONALD GREGOR JAMES [GB]; MITCHELL DARREN JAS) 26 August 2004 (2004-08-26)
- D4 : JP 03 112985 A (MORISHITA PHARMA) 14 May 1991 (1991-05-14)
- D5 : WO 95/25723 A (AGREVO UK LTD [GB]; RIORDAN PETER DOMINIC [GB]; BODDY IAN KENNETH [NZ]) 28 September 1995 (1995-09-28)
- D6 : WO 2004/011430 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]; KI) 5 February 2004 (2004-02-05)
- D7 : PALANKI M S S ET AL: "INHIBITORS OF NF-KAPPABETA AND AP-1 GENE EXPRESSION: SAR STUDIES ON THE PYRIMIDINE PORTION OF 2-CHLORO-4-TRIFLUOROMETHYLPYRIMIDINE-5- N-(3',5'-BIS(TRIFLUOROMETHYL)-PHENYL)CARBO XAMIDEL" 2000, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, PAGE(S) 3995-4004 , XP000986229 ISSN: 0022-2623
- D8 : JP 2000 226372 A (NIPPON SODA CO) 15 August 2000 (2000-08-15)
- D9 : WO 01/70671 A2 (DU PONT [US]; LAHM GEORGE P [US]; MYERS BRIAN J [US]; SELBY THOMAS P J) 27 September 2001 (2001-09-27)
- D10: EP-A2-0 147 057 (METAL BOX PLC [GB]) 3 July 1985 (1985-07-03)

2. Amendments

A proviso has been inserted in claim 1 in order to exclude novelty destroying

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/038841

compounds. However, it is noted that the proviso covers more than that which has actually been disclosed in the prior art, since the expression "optionally substituted" would comprise all of the possibilities for the substituents which are mentioned in the claim and not only those particular ones disclosed in the prior art. In addition, the subject-matter of the dependent claims has changed, since, in view of the proviso in the independent claim, now they refer to subgroups which were not to be identified as such in the application as originally filed. Since it is not convenient to address all of the objections at this stage of the procedure, for the purposes of the present opinion, the examination is carried out assuming that claim 1 contains a correct proviso which excludes only the anticipating compounds.

2. Novelty

D1 to D9 disclose general formulae and specific compounds which have been disclaimed from claim 1. The compounds claimed in claim 24 appear to be novel. Novelty is acknowledged re D1 to D9.

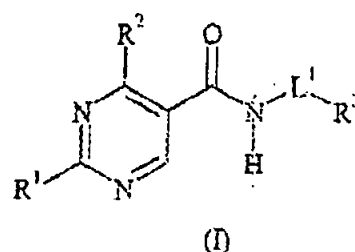
3. Inventive step

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of pyrimidine derivatives useful in the treatment of allergic rhinitis, asthma or obstructive pulmonary diseases in view of their activity as prostaglandin D synthase inhibitors.

Among the above cited prior art document only D10 discloses pyrimidine derivatives which are useful in the treatment of allergic rhinitis, asthma, etc. However, the structural differences are such that the provision of the compounds of the present application cannot be considered to be derivable from obvious structural modifications of the known compounds. Therefore, their qualitative activity would not have been obviously expected and an inventive step can be acknowledged.

We claim:

1. A compound of formula (I):



wherein:

- R^1 is aryl, heteroaryl, or (C₅-C₆)-cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy;
- R^2 is hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl;
- R^3 is -P(=O)-(alkoxy)₂, or Y¹Y²N-SO₂-, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:
- acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,
- R⁵C-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,
- R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-alkylene-SO₂-(C₁-C₄)-alkylene-,
- or
- alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:
- halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, -P(=O)-(alkoxy)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-,
- aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo, haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino, dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or
- heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl, or
- aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, arylloxy, heteroarylloxy, or heterocyclyl, each of which is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy,

-97-

haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,
 Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$, and

when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is also optionally substituted by oxo;

- 5 L^1 is a bond, or (C_1-C_6) -alkylene optionally substituted by hydroxy or when R^3 is optionally substituted cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, then the (C_1-C_6) -alkylene is also optionally substituted by $-P(=O)-(alkoxy)_2$;

R^4 , R^5 and R^6 are each independently hydrogen or alkyl,

- 10 R^7 is alkyl optionally substituted by hydroxy, halo or alkoxy, or aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl, wherein the aryl, heteroaryl or the aryl or heteroaryl moiety of the arylalkyl or heteroarylalkyl is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, amino, alkylamino, dialkylamino, halo, alkoxy or haloalkoxy; and

- 15 Y^1 and Y^2 are each independently:

hydrogen,

alkyl optionally substituted by:

hydroxy, carboxy, halo, amino, alkylamino, dialkylamino, cycloalkylamino, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, cycloalkylaminocarbonyl,

- 20 alkoxy optionally substituted with hydroxy, cycloalkyl, heterocyclyl, aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo or haloalkyl, or

cycloalkyl optionally substituted by carboxy, or

Y^1 and Y^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclyl

- 25 optionally containing another heteroatom selected from oxygen, nitrogen or sulfur, wherein the heterocyclyl is optionally substituted with alkyl or oxo;

provided that when L^1 is a bond, then R^3 is not optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted benzoimidazolyl, optionally substituted benzothiazolyl, or optionally substituted tetrazolyl;

- 30 or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R^1 is phenyl, five or six-membered heteroaryl, or (C_3-C_6) -cycloalkyl, each of which is optionally substituted by halo, (C_1-C_6) -

USAV2004-0039 WO PCT

-98-

alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
4. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or five or six membered heteroaryl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provide that when R¹ is phenyl or six membered heteroaryl, then it is only optionally substituted at the ortho or meta position.
5. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl, oxodiazolyl, each of which is optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl or pyridyl, each of which is optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. The compound according to claim 1, wherein R¹ is phenyl optionally substituted at the ortho or meta position by halo, (C₁-C₆)-alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₄)-haloalkyl or (C₁-C₄)-haloalkoxy, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

USAY2004-0039 WO PCT

-99-

9. The compound according to claim 1, wherein R^1 is phenyl optionally substituted by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. The compound according to claim 1, wherein R^1 is phenyl optionally substituted at the
5 ortho or meta position by halo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. The compound according to claim 1, wherein R^1 is 2-fluorophenyl or 3-fluorophenyl, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 12. The compound according to claim 1, wherein R^2 is hydrogen, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
13. The compound according to claim 1, wherein R^2 is methyl, or a hydrate, solvate or N-
15 oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
14. The compound according to claim 1, wherein L^1 is a bond, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 15. The compound according to claim 1, wherein L^1 is (C_1-C_3) -alkylene, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
16. The compound according to claim 1, wherein L^1 is $-CH_2-$, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 17. The compound according to claim 1, wherein R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or multicyclic alkaryl, each of which is optionally substituted by:
- acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,
30 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,
 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)$ -alkylene- $SO_2-(C_1-C_4)$ -alkylene-,
or

-100-

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,

haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl; each of which is optionally substituted by oxo or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl,

each of which is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy,

haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,

Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$, and

when R^3 is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl or multicyclic alkaryl, it is

also optionally substituted by oxo,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound according to claim 1, wherein R^3 is phenyl, pyridyl, thiazolyl,

imidazolyl, oxodiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl,

benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl,

benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl,

benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is optionally substituted by:

acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-alkylene-SO_2-(C_1-C_4)-alkylene-$, or

alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or

alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:

halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,

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

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,

haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or

-101-

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo or alkyl, or

aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of which is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$, and

when R^3 is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

19. The compound according to claim 1, wherein:

R^3 is phenyl, pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, oxodiazolyl, imidazolyl, pyrimidinyl, thiophenyl, oxazolyl, cycloalkyl, benzooxazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, furanyl, benzo[1,3]dioxolyl, benzothiazolyl, imidazolidinyl, indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzofuranyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, each of which is optionally substituted by:

15

nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio,

20

alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or

alkyl optionally substituted by:

halo, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- ,

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, or

heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by

25

oxo, or

heterocyclyl optionally substituted by Y^1Y^2N- , and

when R^3 is cycloalkyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, imidazolidinyl, or 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazolyl, it is also optionally substituted by oxo; and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by

30

hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

USAV2004-0039 WO PCT

-102-

20. The a compound according to claim 1, wherein R^3 is phenyl optionally substituted by:
acyl, cyano, nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino,
 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,
 $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)\text{-alkylene-SO}_2-(C_1-C_4)\text{-alkylene-}$, or
alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulfinyl, or
alkylsulfonyl, each of which is optionally substituted by:
halo, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$,
 Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,
aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted by alkyl, halo,
haloalkyl, alkoxy, haloalkoxy, hydroxy, amino, alkylamino,
dialkylamino, carboxy, or alkoxycarbonyl, or
heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by oxo
or alkyl, or
aryl, heteroaryl, aroyl, heteroaroyl, aryloxy, heteroaryloxy, or heterocyclyl, each of
which is optionally substituted by alkyl, haloalkyl, halo, alkoxy, haloalkoxy,
hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- , or $Y^1Y^2N-SO_2-$,
or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
21. The compound according to claim 1, wherein:
 R^3 is phenyl optionally substituted by:
nitro, halo, hydroxy, carboxy, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2N-
 $C(=O)-$,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkylthio,
alkylsulfonyl, aryl, heteroaryl, or
alkyl optionally substituted by:
halo, carboxy, alkoxycarbonyl, aryl or heteroaryl, $-P(=O)-(alkoxy)_2$, Y^1Y^2N- ,
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, or
heterocyclyl or arylheterocyclyl, each of which is optionally substituted by
oxo, or
heterocyclyl optionally substituted by Y^1Y^2N- , and
 Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by
hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally
substituted by alkyl.

USA V2004-0039 WO PCT

-103-

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound according to claim 1, wherein R^3 is phenyl optionally substituted by:
 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

5 alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound according to claim 1, wherein:

R^3 is phenyl optionally substituted by:

10 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alkylsulfonyl, or

alkyl substituted by $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; and

Y^1 and Y^2 are each independently hydrogen, cycloalkyl, or alkyl optionally substituted by hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroaryl, or heterocyclyl optionally substituted by alkyl,

15 or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A compound, which is

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid benzylamide

2-Pyridin-4-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

20 2-Pyridin-3-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-Pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

2-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

25 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-2lambda*6*-

benzo[c]isothiazol-5-yl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [1-(1H-imidazol-2-ylmethyl-piperidin-4-yl)]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-dimethylamino-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzooxazol-6-yl]-amide,

30 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethyl]-amide,

(R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ylmethyl)-phenyl]-amide,

2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (6-acetylamino-pyridin-3-yl)-amide,

USAV2004-0039 WO PCT

-104-

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-carbamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-methylcarbamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-hydroxy-cyclohexyl)-amide,
 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
 5 {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl ester,
 4-methyl-2-[(2-phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-thiazole-5-carboxylic acid,
 {2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-dimethylsulfamoyl-benzylamide,
 10 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-difluoro-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyridin-2-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid thiazol-2-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-sulfamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-oxo-1,2-dihydro-pyrimidin-4-yl)-amide,
 15 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-sulfamoyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-4-ylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)-ethyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-amide,
 20 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-trifluoromethyl-phenyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2H-pyrazol-3-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methyl-piperidin-4-yl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid pyrimidin-2-ylamide,
 25 2-(3,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(2,5-difluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(4-difluorophenyl)-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(2-pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-pyridyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 30 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-ethylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-ethoxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-propylsulfamoyl)-benzylamide,

USA V2004-0039 WO PCT

-105-

- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclopropylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-propylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-methoxy-ethylsulfamoyl)-
 5 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-methoxy-propylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-methoxy-butylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 10 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-cyclohexylsulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-
 ethylsulfamoyl)-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-morpholin-4-yl-ethylsulfamoyl)-
 15 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-piperidin-1-yl-ethylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-
 ethylsulfamoyl]-benzylamide,
 20 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(1-ethyl-pyrrolidin-2-ylmethyl)-
 sulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(1H-imidazol-4-yl)-ethylsulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-
 25 propylsulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-pyrrolidin-1-yl-propylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-dimethylamino-ethylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 30 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diethylamino-ethylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-dimethylamino-2,2-dimethyl-
 propylsulfamoyl)-benzylamide,

- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(5-dimethylamino-pentylsulfamoyl)-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-diisopropylamino-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
- 5 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-
- 10 benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(methanesulfonylamino-methyl)-benzylamide,
- 15 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(propane-2-sulfonylamino)-methyl]-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoylmethyl-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(isopropylsulfamoyl-methyl)-benzylamide
- 20 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methanesulfonylamino-pyridin-4-ylmethyl)-amide,
- 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
- 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazole-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-
- 25 benzeneamide,
- 2-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(morpholine-4-sulfonyl)-benzylamide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3,4-dimethoxyl-benzylamide,
- 30 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-ethyl)-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1H-indazol-5-yl)-amide,
- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-[1,2,3]thiadiazol-5-yl)-benzylamide,
- 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,

USA V2004-0039 WO PCT

-107-

- 4-Methyl-2-pyridin-2-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-morpholin-4-ylbenzylamide,
 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid methyl
 ester,
- 5 6-[(2-Phenyl-pyrimidin-5-carbonyl)-amino]-1H-benzimidazole-2-carboxylic acid,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (benzofuran-5-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-carbamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-ethylsulfamoyl)-benzylamide,
- 10 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(2-amino-4-methyl-thiazol-5-yl)-ethyl]-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 {4-[[[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzyl]-phosphonic acid diethyl ester,
 15 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-butyl)-phosphonic acid diethyl ester,
 {4-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester,
 {Phenyl-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-methyl)-phosphonic acid diethyl ester,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonyl-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-methanesulfonyl-piperidin-3-ylmethyl)-
 20 amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-dimethanesulfamoyl-piperidin-3-
 ylmethyl)-amide,
 2-(Phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-methanesulfonylamino-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-acetylsulfamoyl-benzylamide,
- 25 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-oxo-piperiazine-1-sulfonyl)-
 benzylamide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-sulfamoyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-dimethylsulfamoyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide,
- 30 4-Methyl-2-phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 2-Cyclohexyl-pyrimidine-5-carboxylic acid phenylamide,

USAV2004-0039 WO PCT

-105-

- 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-amino-benzylamide,
 2-(3-Pyridyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid-3-methylsulfamoyl-benzylamide,
 2-Pyrazol-1-yl-pyrimidine-5-carboxylic acid 4-sulfamoyl-benzylamide,
 2-(2-Methyl-thiazol-4-yl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-yl)-amide,
 5 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (thiophen-2-ylmethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (4-methyl-oxazol-2-yl)-amide,
 Methoxyimino-{2-[(2-phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-thiazol-4-yl}-acetic acid ethyl
 ester,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfanyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-amide,
 10 2-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-benzothiazole-5-carboxylic acid ethyl ester,
 (R)-2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-phenyl-ethyl)-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (1-carbamimidoyl-piperidin-4-ylmethyl)-amide,
 5-[(2-Phenyl-pyrimidine-5-carbonyl)-amino]-1H-indole-3-carboxylic acid amide,
 15 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid [3-(2-amino-thiazol-4-yl)-phenyl]-amide,
 2-Phenyl-pyrimidine-5-carboxylic acid {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-
 thiazol-2-yl}-amide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid [2-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-ethyl]-amide,
 [3-({[2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carbonyl]-amino}-methyl)-benzyl]-
 20 carbamic acid tert-butyl ester,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(pyridin-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-
 propylsulfamoyl)-benzylamide,
 25 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(2-hydroxy-2-methyl-propylsulfamoyl)-
 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-
 sulfamoyl]-benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-(4-hydroxy-butylsulfamoyl)-
 30 benzylamide,
 2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethylsulfamoyl]-
 benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-sulfamoyl]-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid 3-isobutylsulfamoyl-benzylamide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-methylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

2-(3-Fluoro-phenyl)-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide,

10 2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (2-methylsulfamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amide, or

2-(3-Fluoro-phenyl)-4-methyl-pyrimidine-5-carboxylic acid (5-isopropylsulfamoyl-pyridin-3-ylmethyl)-amide,

or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

25. A pharmaceutical composition comprising the compound according to claim 1 or 24, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 26. A method for treating an allergic or inflammatory disorder in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1 or 24, or a hydrate, solvate or N-oxide thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 27. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is allergic rhinitis.

28. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is asthma.

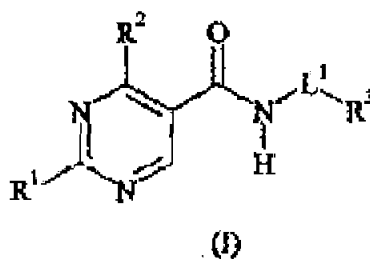
30

29. The method according to claim 26, wherein the allergic or inflammatory disorder is chronic obstructive pulmonary disease

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

Reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, o cicloalquilo (C_5-C_6), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por halo, alquilo (C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4);

R^2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R^3 es $-P(=O)-(alcoxi)_2$, o Y^1Y^2N- , o $Y^1Y^2N-SO_2-$

cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,

R^5 $O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilenio- $(C_1-C_4)-SO_2$ -alquilenio- $(C_1-C_4)-$, o

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcoxycarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo o alquilo, o arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxi, carboxi, alcoxycarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, o Y¹Y²N-SO₂-, y

cuando R³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, este también se sustituye opcionalmente por oxo;

L¹ es un enlace, o alquilen-(C₁-C₆) opcionalmente sustituido por hidroxi o cuando R³ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, entonces el alquilen-(C₁-C₆) es también opcionalmente sustituido por -P(=O)-(alcoxi)₂;

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

R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido por hidroxilo, halo o alcoxi, o

arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde el arilo, heteroarilo o el arilo o porción heteroarilo del arilalquilo o heteroarilalquilo es opcionalmente sustituida por alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcoxi o haloalcoxi; y

Y¹ y Y² con cada uno independientemente:

hidrógeno,

alquilo opcionalmente sustituido por:

hidroxilo, carboxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, halo o haloalquilo, o

cicloalquilo opcionalmente sustituido por carboxilo, o

Y¹ y Y² junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclilo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre, en donde el heterociclilo es opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;

dado que cuando L1 es un enlace, entonces R3 no es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, benzoimidazolilo opcionalmente sustituido, benzotiazolilo opcionalmente sustituido, o tetrazolilo opcionalmente sustituido;

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, heteroarilo de cinco o seis-miembros, o cicloalquilo-(C_5-C_6), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por halo, alquilo-(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por halo, alquilo-(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_4) o haloalcoxi-(C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo o heteroarilo de cinco o seis miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por halo, alquilo-(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_6), haloalquilo-(C_1-C_4) o haloalcoxi-(C_1-C_4), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, dado que cuando R^1 es fenilo o heteroarilo de seis miembros, entonces este solo se sustituye opcionalmente en la posición orto o meta.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo, oxodiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por halo, alquilo-(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_6).

haloalquilo-(C₁-C₄) o haloalcoxi-(C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en la posición orto o meta por halo, alquilo-(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄) o haloalcoxi-(C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, alquilo-(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄) o haloalcoxi-(C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta por halo, alquilo-(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄) o haloalcoxi-(C₁-C₄), o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido por halo, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido en la posición orto o meta por halo, o un hidrato,

solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es 2-fluorofenilo o 3-fluorofenilo, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es metilo, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^1 es un enlace, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^1 es alquileo- (C_1-C_3) , o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L^1 es $-CH_2-$, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino,

5 R^5 O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂-,

R^7 -SO₂-NR⁶-, R^7 -C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-alquilen-(C₁-C₄)-SO₂-alquilen-(C₁-C₄)-, o

alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquiltio, 10 alquilsulfinilo, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R^7 -SO₂-NR⁶-,

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye 15 opcionalmente por alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, o alcoxicarbonilo, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo o alquilo, o

20 arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxicarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, o Y¹Y²N-SO₂- , y

25

cuando R^3 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, este también se sustituye opcionalmente por oxo,

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, fíranilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuraniilo, o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxilo, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-(C=O)-$, $Y^1Y^2N-(C=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilen-(C_1-C_4)- SO_2 -alquilen-(C_1-C_4)-, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, - $P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, o alcóxicarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, $-P(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , o $Y^1Y^2N-SO_2-$, y

cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropirano, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, este también se sustituye opcionalmente por oxo,

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^3 es fenilo, piridilo, tiazolilo, imidazolilo, oxodiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, tiofenilo, oxazolilo, cicloalquilo, benzooxazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrahidropirano, piperidinilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzotiazolilo, imidazolidinilo, indazolilo, benzoimidazolilo, indolilo, benzofuranilo, o 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-(C=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-(C=O)-NR^6-$, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o alquilo opcionalmente sustituido por:

halo, carboxi, alcoxycarbonilo, arilo o heteroarilo, $-PC(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, o heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo, o

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

cuando R^3 es cicloalquilo, tetrahidropirano, piperidinilo, imidazolidinilo, o 1,3-dihidro- benzo[c]isotiazolilo, este también se sustituye opcionalmente por oxo; y

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

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por: acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxilo, amidino,

$R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$,

$R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, Y^1Y^2N -alquilen-(C₁-C₄)- SO_2 -alquilen-(C₁-C₄)-, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquiltio,

alquilsulfinilo, o alquilsulfonilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por:

halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, $-PC(=O)-$ (alcoxi)₂, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, o alcóxicarbonilo, o

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo o alquilo, o

arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, ariloxi, heteroariloxi, o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxi, alcóxicarbonilo, $-PC(=O)-(alcoxi)_2$, Y^1Y^2N- , o $Y^1Y^2N-SO_2-$,

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por:

nitro, halo, hidroxilo, carboxi, amidino, $R^5O-(C=O)-(C=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-(C=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-(C=O)-NR^6-$, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, arilo, heteroarilo, o

alquilo opcionalmente sustituido por:

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

heterociclilo o arilheterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por oxo, o

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

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

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonilo, o alquilo sustituido por

5 $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$,

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde: R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por:

$Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, alquilsulfonilo, o alquilo sustituido por

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

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

15 o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 20 24. Un compuesto que es

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

Fenilamina de ácido 2-piridin-4-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamina de ácido 2-piridin-3-il-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamina de ácido 2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,

25 Fenilamina de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamina de ácido 2-(4-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamina de ácido 2-(2-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

- (2,2-dioxo-2,3-dihidro-1h-2,1-benzotiazol-5-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [1-(1h-imidazol-2-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (6-dimetilamino-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzooxazol-6-il]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-sulfamoil-bencilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 [2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [4-(2-oxo-oxazolidin-4-ilmetil)-fenil]-amida de ácido (r)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (6-acetilamino-piridin-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (3-carbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 (3-metilcarbamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- (4-hidroxi-ciclohexil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de etilo de ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-carboxílico,
- Éster de etilo de ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
- 20 Ácido 4-metil-2-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-tiazol-5-fibronectina,
- Ácido {2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,
- 4-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-dimetilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (3,5-difluoro-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Piridin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Tiazol-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

- (3-sulfamoil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(4-sulfamoil-fenil)-amida de 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
5 Pirimidin-4-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(1-piridin-3-ilmetil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
10 [2-(1*h*-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(3-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(2*h*-pirazol-3-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
15 Pirimidin-2-ilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(2,5-difluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
20 3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(4-difluorofenil)-4-metilpirimidina-5-carboxílico,
3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(2-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,
3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-piridil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
25 3-etilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(2-etoxi-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

5 3-ciclopropilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

10 3-(2-metoxi-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(3-metoxi-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(4-metoxi-butilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

15 3-ciclohexilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

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

3-sulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

20 3-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

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

25 3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilsulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-[(1-etil-pirrolidin-2-il)metil]-sulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-[2-(1h-imidazol-4-il)-etb.ilsulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

3-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propilsulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-
fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

5 3-(3-pirrolidin-1-il-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

3-(2-dimetilamino-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

10 3-(2-dietilamino-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

3-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-
fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-(5-dimetilamino-pentilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

15 3-(2-diisopropilamino-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-
metil-pirimidina-5-carboxílico,

20 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-
metil-pirimidina-5-carboxílico,

3-metilsulfamoilmetil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-
pirimidina-5-carboxílico,

3-(isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-
pirimidina-5-carboxílico,

25 3-(metanosulfonilamino-metil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
pirimidina-5-carboxílico,

- 3-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-metilsulfamoilmetil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 3-(isopropilsulfamoil-metil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico
- (2-metanosulfonilamino-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (tetrahidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 4-sulfamoil-benzeneamida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida de ácido 2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirimidina-5-carboxílico,
- 15 3-(morfolina-4-sulfonil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3,4-dimetoxil-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- (1h-indazol-5-il)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 20 4-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-bencilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 4-metil-2-piridin-2-il-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 4-morfolin-4-ilbencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de metilo de ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1h-benzoimidazol-2-carboxílico,

- Ácido 6-[(2-fenil-pirimidin-5-carbonil)-amino]-1h-benzoimidazol-2-carboxílico,
- (benzofuran-5-ilmetil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-metanosulfonilamino-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 4-carbamoil-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-hidroxi-etilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 4-(morfolin-4-sulfonil)-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 10 [2-(2-amino-4-metil-tiazol-5-il)-etil]-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de dietilo de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-bencil}-fosfónico,
- 15 Éster de dietilo de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-butil}-fosfónico,
- Éster de dietilo de ácido {4-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-etil}-fosfónico,
- 20 Éster de dietilo de ácido {fenil-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-metil}-fosfónico,
- 3-metanosulfonil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- (1-metanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 (1-dimetanosulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-metanosulfonilamino-bencilamida de ácido 2-(fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-acetilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

5 3-(3-oxo-piperiazine-1-sulfonil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(2-sulfamoil-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,

(2-dimetilsulfamoil-etil)-amida de ácido 2-feni-pirimidina-5-carboxílico,

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

10 (3-fenil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida ácido 4-metil-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

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

15 (tetrahidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

Fenilamida de ácido 2-ciclohexil-pirimidina-5-carboxílico,

3-amino-bencilamida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

3-metilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-piridil)-pirimidina-5-carboxílico,

4-sulfamoil-bencilamida de ácido 2-pirazol-1-il-pirimidina-5-carboxílico,

20 (tetrahidro-piran-4-il)-amida de ácido 2-(2-metil-tiazol-4-il)-pirimidina-5-carboxílico,

(tiofen-2-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

(4-metil-oxazol-2-il)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,

25 Éster de etilo de ácido metoxiimino-{2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-tiazol-4-il}-acético,

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

- Éster de etilo de ácido 2-[(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-benzotiazol-5-carboxílico,
- (1-fenil-etil)-amida de ácido (r)-2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [3-(1h-tetrazol-5-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- 5 (1-carbamimidoil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- Amida de ácido [(2-fenil-pirimidina-5-carbonil)-amino]-1h-indol-3-carboxílico,
- [3-(2-amino-tiazol-4-il)-fenil]-amida de ácido 2-fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- {4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida de ácido 2-
- 10 fenil-pirimidina-5-carboxílico,
- [2-(pirrolidina-1-sulfonil)-etil]-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- Éster de terc-butilo de ácido [3-({[2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carbonil]-amino}-metil)-bencil]-carbámico,
- 15 3-[(piridin-2-il)-etil]-sulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(2-hidroxi-2-metil-propilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-
- 20 pirimidina-5-carboxílico,
- 3-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 3-(4-hidroxi-butilsulfamoil)-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,
- 25 3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilsulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-sulfamoil]-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

3-isobutilsulfamoil-bencilamida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

5 (5-isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

(5-metilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

10 (2-metilsulfamoil-piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-pirimidina-5-carboxílico,

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

(5-isopropilsulfamoil-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-(3-fluoro-fenil)-4-metil-pirimidina-5-carboxílico,

15

o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

25. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 24, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

26. Un método para tratar una alergia o trastorno inflamatorio en un paciente en necesidad de este, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación

25

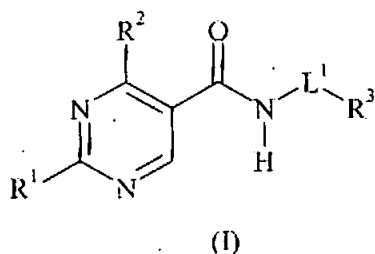
1 o 24, o un hidrato, solvato o N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la alergia o
5 trastorno inflamatorio es rinitis alérgica.
28. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la alergia o trastorno inflamatorio es asma.
- 10 29. El método de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la alergia o trastorno inflamatorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

(21) N° de solicitud: 08-34098	(51) Int Cl: C07D 239/028
22) Fecha de solicitud: 04-04-2008	(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
(30) Prioridad (31) Prioridad 60/723,570 (32) Fecha 04/10/2005 (33) Pais US	(72) Inventor(es) SUZANNE C. ALDOUS Y OTROS
	(74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04/04/2008	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 12/04/2007
Fecha de presentación de la solicitud: 04/10/2006	N° publicación: WO 2007/041634 A1
No. de solicitud PCT/US2006/038841	
(54) Titulo: COMPUESTOS DE PIRIMIDINA AMIDA COMO INHIBIDORES DE PGDS	

Reivindicación(es):

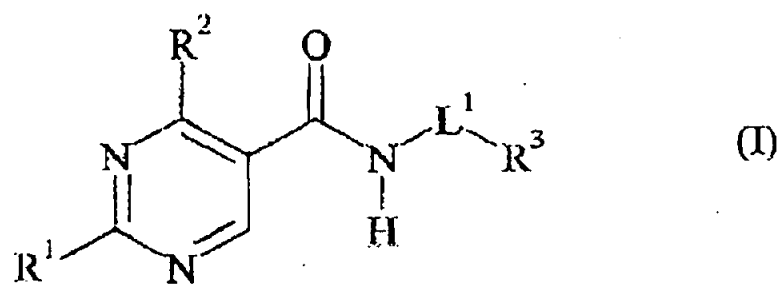
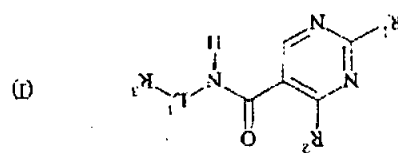
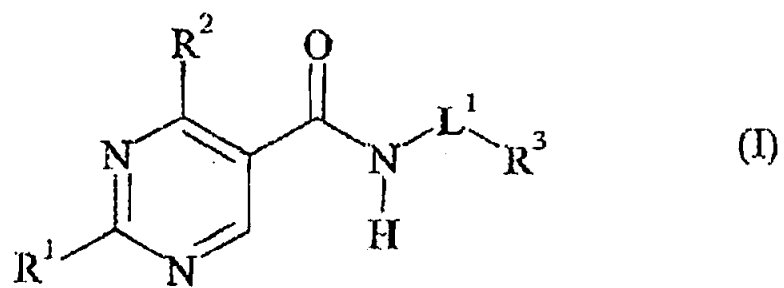
1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es arilo, heteroarilo o cicloalquilo (C₅-C₆), estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C₁-C₆), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄);
R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
R³ es -P(=O)-(alcoxi)₂ o Y¹Y²N-SO₂-, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo, o alcarilo multicíclico, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
acilo, ciano, nitro, halo, hidroxilo, carboxilo, amidino, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-alquilenilo (C₁-C₄)-SO₂-alquilenilo (C₁-C₄)-, o alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alcocarbonilo, alquilio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con:
halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂-, R⁷-SO₂-NR⁶-, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o alcocarbonilo, o heterociclilo o arilheterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con oxo o alquilo, o arilo, heteroarilo, aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, estando cada uno de ellos opcionalmente

sustituido con alquilo, haloalquilo, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo, -P(=O)-(alcoxi)₂, Y¹Y²N- o Y¹Y²N-SO₂-, y cuando R³ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, también está opcionalmente sustituido con oxo;
L¹ es un enlace o alquilenilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o cuando R³ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclenilo o alcarilo multicíclico, entonces el grupo alquilenilo (C₁-C₆) también está opcionalmente sustituido con -P(=O)-(alcoxi)₂;
cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo,
R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo o alcoxi, o arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, donde el grupo arilo o heteroarilo o el resto arilo o heteroarilo del grupo arilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con alquilo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, alcocarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halo, alcoxi o haloalcoxi; y cada uno de Y¹ e Y² es independientemente:
hidrógeno,
alquilo opcionalmente sustituido con:
hidroxilo, carboxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, alcoxi opcionalmente sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido con alquilo, halo o haloalquilo, o cicloalquilo opcionalmente sustituido con carboxilo, o Y¹ e Y² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre, donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con alquilo u oxo;
o un hidrato, solvato o N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 23,415
FECHA : MARZO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-034098- -00000-0000
Fecha: 2008-04-04 16:48:43
TIP. 11 PATENTE:YII
ACL 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONE
Eva: 379 FASENACIONALII
Folios: 278

***** CONSIGNACION *****

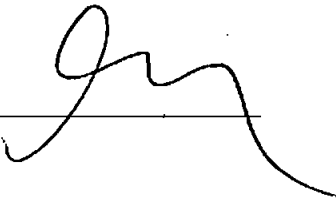
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
VELTER ASOBADOS	RECIBO DE CAJA			23181	17/03/2008	42,919,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 15896
15869-841-022-1



No. 08-034098- -00000-0000

Fecha: 2008-04-04 16:48:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 278

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 04-10-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

