



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-108826

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUSTITUIDOS-4-MONOSUSTITUIDOS

COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

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. 08-108826- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:47:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 155**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: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
F-75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**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. **David STEFANY**
287 Gemini Drive,
Hillsborough,
New Jersey 08844,
Estados Unidos de América3. **Timothy Alan GILLESPIE**
42 Foxhill Lane,
Hillsborough,
New Jersey 08844,
Estados Unidos de América5. **Joacy C. AGUIAR**
41 Wilson Avenue Apt. D4,
Newark,
New Jersey 07105,
Estados Unidos de América2. **Keith John HARRIS**
3 Tiger Brook Lane,
Chester,
New Jersey 07930,
Estados Unidos de América4. **Charles J. GARDNER**
14 Lenape Road,
Flemington,
New Jersey 08822,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/066481Fecha: 12 de abril de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/121280 A1Fecha: 25 de octubre de 2007

6

Título (54)**COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6 - SUSTITUIDOS-4-MONOSUSTITUIDOS
COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 239/046

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

12 de abril de 2006

(31) Número de Solicitud

60/744,676

9

Comprobante de pago No.: 08-77,525**Fecha:** 29 de septiembre de 2008

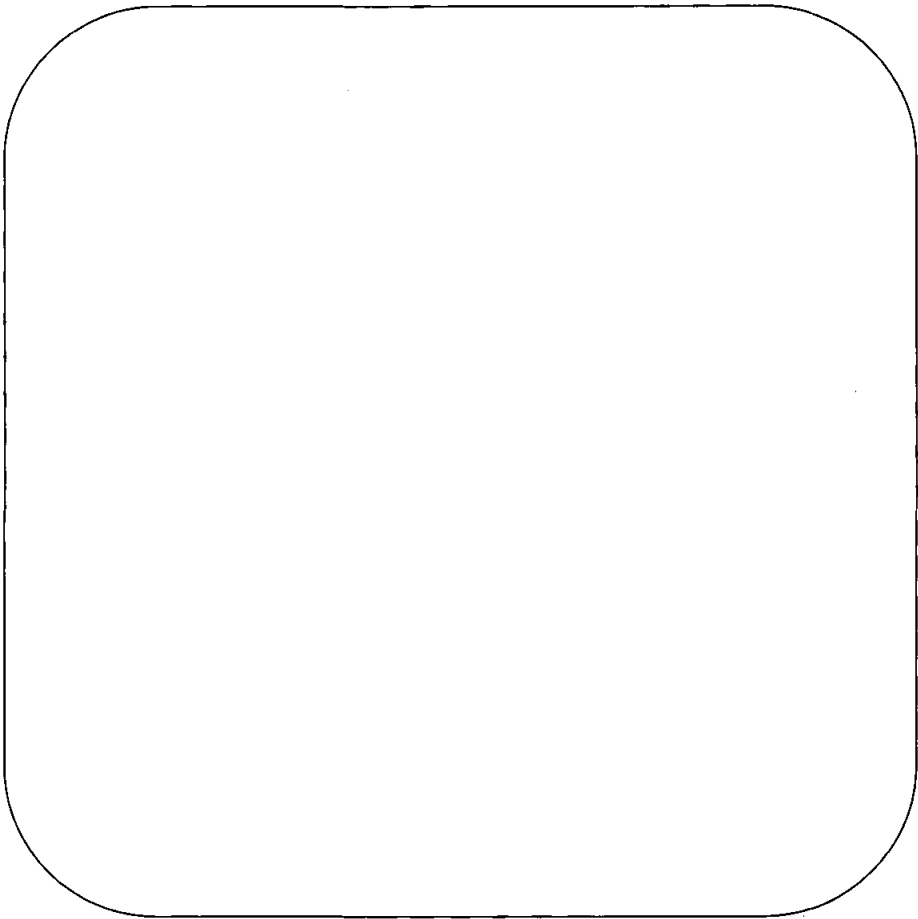
10

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 : *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/121280 A1

Descripción:

Páginas 50 en el idioma original

Páginas 54 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/ISA/237**. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
4. ☒ **Formas PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de solicitante de **SANOFI-AVENTIS U.S. LLC** por **SANOFI AVENTIS** y adición del inventor **Joacy C. AGUIAR**.
5. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 9 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, 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

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

14775
7804

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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, enseñas, 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 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

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, 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, if necessary, the third alternate. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said 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 Court, 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, 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

28 AGO 2008

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.

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 _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus JACOBI
apposée ci- dessous

ATTESTE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Dr. Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Dr. Koenig

ATTESTE
5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau
9. - Sceau

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

28 AGO 2008

ABLO MENDEZ GARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires

20, rue de la Paix

75002 PARIS

Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :

2. Le présent acte public

3. a été signé par

4. agissant en qualité de

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

6. à

7. par

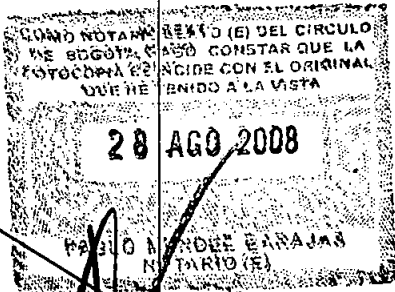
8. N°

9. Sceau/cachet :

Attesté

le

Signature :



APOTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^e KOKALE*

3. - agissant en qualité de *notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Act. ETUDE*

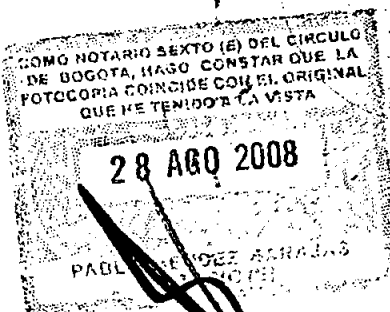
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81903*

9. - Sceau Le. *[signature]*



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

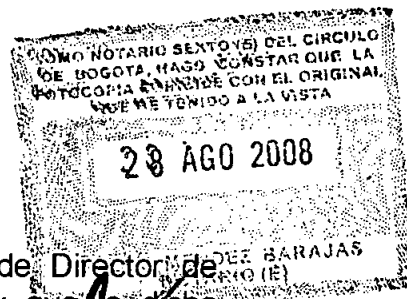
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL ANIO DEL
5 DE SEPT. DEL 2005
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

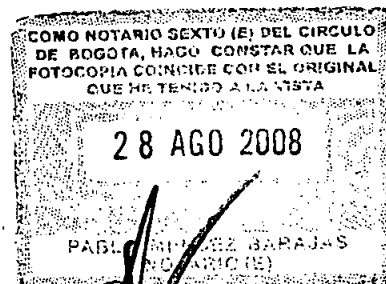
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

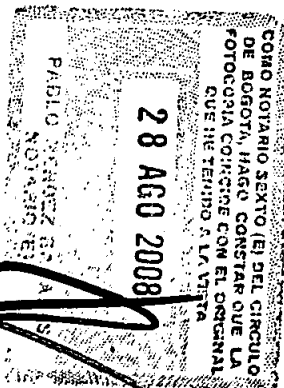
MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 071 del
MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 071 del
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

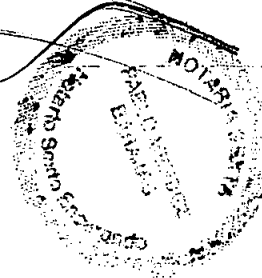
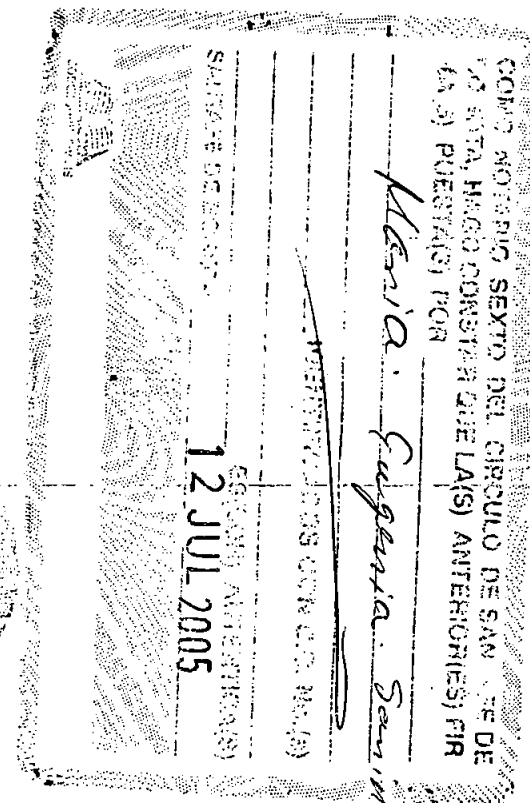
Harini Sant
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



3320

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF SEPTEMBER 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A339470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read "R. David Rousseau", is written over a horizontal line.

11

NOTARIAL TRUE COPY

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

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

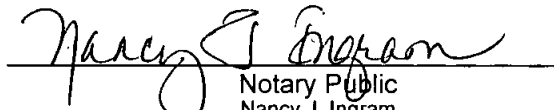
I Do Hereby Certify under the Oath of my Office and Seal that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared.

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 26th day of August, 2008.

SEAL



Notary Public
Nancy J. Ingram
Notary Public, State of New Jersey
My Commission Expires August 2, 2009

Notary Signature

Print or Type Name
of Notary, Expiration
Date, if any, Title or
Jurisdiction Area

Docket No. US2006/095 C



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

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

MARCH 07, 2007

PTAS

500234505A

500234505A

JIANG LIN
1041 ROUTE 202-206
BRIDGEWATER, NJ 08807

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE 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: 03/07/2007

REEL/FRAME: 018970/0383
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: US2006/095 US PSP

ASSIGNOR:
STEFANY, DAVID

DOC DATE: 03/02/2007

ASSIGNOR:
HARRIS, KEITH JOHN

DOC DATE: 03/05/2007

ASSIGNOR:
GILLESPIE, TIMOTHY A.

DOC DATE: 03/02/2007

ASSIGNOR:
GARDNER, CHARLES J.

DOC DATE: 03/02/2007

ASSIGNOR:
AGUIAR, JOACY C.

DOC DATE: 03/05/2007

13

018970/0383 PAGE 2

ASSIGNEE:

SANOFI-AVENTIS U.S. LLC
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NEW JERSEY 08807

SERIAL NUMBER: 60744676

FILING DATE: 04/12/2006

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: 2,6-SUBSTITUTED-4-MONOSUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE AS PROSTAGLANDIN
D2 RECEPTOR ANTAGONISTS

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

03/07/2007
500234505

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>David Stefany</td><td>03/02/2007</td></tr><tr><td>Keith John Harris</td><td>03/05/2007</td></tr><tr><td>Timothy A. Gillespy</td><td>03/02/2007</td></tr><tr><td>Charles J. Gardner</td><td>03/02/2007</td></tr><tr><td>Joacy C. Aguiar</td><td>03/05/2007</td></tr></tbody></table>	Name	Execution Date	David Stefany	03/02/2007	Keith John Harris	03/05/2007	Timothy A. Gillespy	03/02/2007	Charles J. Gardner	03/02/2007	Joacy C. Aguiar	03/05/2007	
Name	Execution Date												
David Stefany	03/02/2007												
Keith John Harris	03/05/2007												
Timothy A. Gillespy	03/02/2007												
Charles J. Gardner	03/02/2007												
Joacy C. Aguiar	03/05/2007												
RECEIVING PARTY DATA													
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>sanofi-aventis U.S. LLC</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>300 Somerset Corporate Boulevard</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</td></tr></table>	Name:	sanofi-aventis U.S. LLC	Street Address:	300 Somerset Corporate Boulevard	City:	Bridgewater	State/Country:	NEW JERSEY	Postal Code:	08807			
Name:	sanofi-aventis U.S. LLC												
Street Address:	300 Somerset Corporate Boulevard												
City:	Bridgewater												
State/Country:	NEW JERSEY												
Postal Code:	08807												
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>60744676</td></tr></tbody></table>	Property Type	Number	Application Number:	60744676									
Property Type	Number												
Application Number:	60744676												
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: maribel.mendez@sanofi-aventis.com													
Correspondent Name: Jiang Lin													
Address Line 1: 1041 Route 202-206													
Address Line 4: Bridgewater, NEW JERSEY 08807													
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	US2006/095 US PSP												
NAME OF SUBMITTER:	Maribel Mendez												

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 **sanofi-aventis U.S. LLC** (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. **US2006/095** and (if filed prior to the execution hereof) filed on **April 12, 2006**, as Serial No. **60/744,676**, entitled

**2,6-SUBSTITUTED-4-MONOSUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE AS PROSTAGLANDIN D2
RECEPTOR ANTAGONISTS**

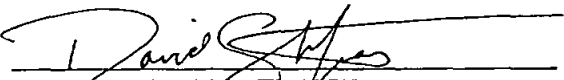
and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said United States application, and under any and all Letters Patent which may be granted therefor, and all right, 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 2nd day of March, 2007.
(City, State and Nation)

Signature: 

Inventor's Name: David STEFANY

Residential Address: 287 Gemini Drive
Hillsborough, NJ 08844

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 5th day of March, 2007.
(City, State and Nation)

Signature: *Keith Harris*
Inventor's Name: Keith John HARRIS
Residential Address: 3 Tiger Brook Lane
Chester, NJ 07930

Signed at Bridgewater, NJ, USA on this 2nd day of MARCH, 2007.
(City, State and Nation)

Signature: *Timothy A. Gillespy*
Inventor's Name: Timothy A. GILLESPIE
Residential Address: 42 Foxhill Lane
Hillsborough, NJ 08844

Signed at Bridgewater, NJ on this 2nd day of March, 2007.
(City, State and Nation)

Signature: *Charles J. Gardner*
Inventor's Name: Charles J. GARDNER
Residential Address: 644 S. Fifth Street
Royersford, PA 19646

Signed at Bridgewater, NJ on this 05 day of March, 2007.
(City, State and Nation)

Signature: *Joacy C. Aguiar*
Inventor's Name: Joacy C. AGUIAR
Residential Address: 41 Wilson Ave. Apt. D4
Newark, NJ 07105

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.08/08b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

US2006/095 US PSP

CESIÓN Y ACUERDO

Por valor recibido y con el propósito de quedar legalmente comprometidos, yo/nosotros, el(los) suscrito(s) inventor(es) (Cedente(s)), vendemos, cedemos y transferimos a **sanofi-aventis U.S. LLC** (Cesionario), 300 Somerset Corporate Boulevard, Bridgewater, Nueva Jersey 08807-2854, Estados Unidos de América y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés en y a mí/nuestra invención y a cualquier perfeccionamiento para la misma en todos los países del mundo, con relación en y a la solicitud de patente de invención de los Estados Unidos para la misma, a la cual le fue asignada la Referencia del Abogado No. **US 2006/095** y (en caso de haber sido presentada con anterioridad a la celebración del presente) presentada el 12 de abril de 2006, con No. de Serie 60/744,676, titulada

COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6 SUSTITUIDOS-4-MONOSUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

y todos los derechos y privilegios, incluyendo cualquier y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad con fundamento en dicha solicitud de los Estados Unidos y de cualquier y todas las patentes de invención que le puedan ser otorgadas a la misma y todo el derecho, título e interés en y a cada una de las solicitudes de patente presentadas o que lleguen a ser presentadas para dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo solicitudes de continuación,

división, renovación, restablecimiento y cualquier solicitud de sustitución de dicha solicitud de los Estados Unidos, y cada una y todas las patentes que le puedan ser expedidas a la misma y cualquier nueva publicación, trámite, prórroga y derechos de exclusividad gubernamentales de las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes se sirvan otorgar y expedir cada una y todas las patentes para dicha invención a nombre del mencionado cesionario o su sucesor, cesionarios y representantes legales o al de aquellos nominatarios que dicho cesionario pueda designar.

Yo/nosotros nos comprometemos a que, por petición, yo/nosotros, sin cobro a dicho cesionario pero por su cuenta, firmaremos todos los documentos, tomaremos todo los juramentos legales y realizaremos todas los actos que sean necesarios, apropiados o convenientes para obtener y mantener las patentes para dicha invención en cualquier y todos los países y para invertir el título de las mismas en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios, representantes legales o nominatarios.

Yo/nosotros convenimos con dicho cesionario y con sus sucesores, cesionarios y representantes legales que los derechos y la propiedad traspasada por el presente están libres y exentos de todo gravamen y que yo/nosotros tenemos pleno derecho de enajenar los mismos de la manera señalada en el presente.

Firmado en Bridgewater, NJ, EE.UU. hoy 2 de Marzo de 2007.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: Firma Ilegible
Nombre del inventor: David STEFANY
Dirección residencial: 287 Gemini Drive
Hillsborough, NJ 08844

Firmado en Bridgewater, NJ, EE.UU. hoy 5 de Marzo de 2007.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: Firma Ilegible
Nombre del inventor: Keith John HARRIS
Dirección residencial: 3 Tiger Brook Lane
Chester, NJ 07930

Firmado en Bridgewater, NJ, EE.UU. hoy 2 de Marzo de 2007.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: Firma Ilegible
Nombre del inventor: Timothy A. GILLESPIE
Dirección residencial: 42 Foxhill Lane
Hillsborough, NJ 08844

Firmado en Bridgewater, NJ, EE.UU. hoy 2 de Marzo de 2007.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: Firma Ilegible
Nombre del inventor: Charles J. GARDNER
Dirección residencial: 644 S. Fifth Street
Royersford, PA 19646

Firmado en Bridgewater, NJ, EE.UU. hoy 05 de Marzo de 2007.
(Ciudad, Estado y Nación)

Firma: Firma Ilegible
Nombre del inventor: Joacy C. AGUIAR
Dirección residencial: 41 Wilson Ave. Apt. D4
Newark, NJ 07105

ESCUDO DE ARMAS DE LA OFICINA DE PATENTES

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

SUBSECRETARIO DE COMERCIO PARA LA PROPIEDAD INTELECTUAL Y
DIRECTOR DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS

07 DE MARZO DE 2007

CÓDIGO DE BARRAS

PTAS

500234505A

JIANG LIN

1041 ROUTE 202-206

BRIDGEWATER, NJ 08807

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACIÓN DE REGISTRO DE DOCUMENTO DE CESIÓN

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISIÓN DE CESIONES
DE LA OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA

COMPLETA EN MICROFILME ESTÁ DISPONIBLE EN LA SALA DE BÚSQUEDAS CON EL ROLLO Y CUADRO QUE SE MENCIONAN A CONTINUACIÓN.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACIÓN QUE CONTIENE ESTA NOTIFICACIÓN. LA INFORMACIÓN QUE CONTIENEN ESTA NOTIFICACIÓN DE INSCRIPCIÓN REFLEJA LOS DATOS EXISTENTES EN EL SISTEMA DE CESIÓN DE MARCAS Y PATENTES. EN CASO DE QUE USTED ENCUENTRE ERRORES O TENGA PREGUNTAS CON RELACIÓN A ESTA NOTIFICACIÓN, PUEDE CONTACTAR AL FUNCIONARIO CUYO NOMBRE APARECE EN ESTA NOTIFICACIÓN AL 571-272-3350. POR FAVOR ENVÍE SU SOLICITUD DE CORRECCIÓN AL: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES DIVISION, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 2313.

FECHA DE REGISTRO: 03/07/2007 ROLLO/CUADRO: 018970/0383
NÚMERO DE PÁGINAS: 4

ABSTRACTO: CESIÓN DEL INTERÉS DEL CEDENTE (VER DOCUMENTO PARA INFORMACIÓN).
NUMERO ASUNTO: US2006/095 US PSP

CEDENTE:
STEFANY, DAVID FECHA DEL DOCUMENTO: 03/02/2007

CEDENTE:
HARRIS, KEITH JOHN FECHA DEL DOCUMENTO: 03/05/2007

CEDENTE:
GILLESPIY, TIMOTHY A. FECHA DEL DOCUMENTO: 03/02/2007

CEDENTE:
GARDNER, CHARLES J. FECHA DEL DOCUMENTO: 03/02/2007

CEDENTE:
AGUIAR, JOACY C. FECHA DEL DOCUMENTO: 03/05/2007

018970/0383 PÁGINA 2

CESIONARIO:
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC
300 SOMERSET CORPORATE BOULEVARD
BRIDGEWATER, NUEVA JERSEY 08807

NÚMERO DE SERIE: 60744676 FECHA DE PRESENTACIÓN: 04/12/2006
NÚMERO DE PATENTE: FECHA DE EXPEDICIÓN:
TÍTULO: COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6 SUSTITUIDOS-4-
MONOSUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

DEPARTAMENTO DE SERVICIOS DE CESIÓN
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN DE PATENTE

Versión Electrónica v1.1 03/07/2007
Versión Formulario v1.1 500234505

CLASE DE PRESENTACIÓN:	NUEVA CESIÓN
CLASE DE TRANSFERENCIA:	CESIÓN

INFORMACIÓN DE LA PARTE TRANSFERENTE:

Nombre	Fecha de Firma
David Stefany	03/02/2007
Keith John Harris	03/05/2007
Timothy A. Gillespy	03/02/2007
Charles J. Gardner	03/02/2007
Joacy C. Aguiar	03/05/2007

INFORMACIÓN DE LA PARTE RECEPTORA

Nombre:	sanofi-aventis U.S. LLC
Dirección:	300 Somerset Corporate Boulevard
Ciudad:	Bridgewater
Estado/País:	NUEVA JERSEY
Código Postal:	08807

NÚMERO DE BIENES Total: 1

Clase de Propiedad	Número
Solicitud Número:	60744676

INFORMACIÓN DE CORRESPONDENCIA

Número de Fax: (908)231-2626

Correspondencia será enviada por correo aéreo de los Estados Unidos si la transmisión por fax es infructuosa.

Teléfono: 610-889-8995
Dirección electrónica: maribel.mendez@sanofi-aventis.com
Nombre del Corresponsal: Jiang Lin
Línea de Dirección 1: 1041 Route 202-206
Línea de Dirección 4: Bridgewater, NUEVA JERSEY, 08807

NÚMERO ASUNTO APODERADO:	US2005/055 US PSP
NOMBRE DEL REMITENTE:	Maribel Mendez
Total Anexos: 1	
fuente=US2006-095 US PSP - Cesión Escaneada#page1.tif	
fuente=US2006-095 US PSP - Cesión Escaneada#page2.tif	

COPIA FIEL NOTARIZADA

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ESTADO DE NUEVA JERSEY) Declaración Juramentada
CONDADO DE SOMERSET)

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGASEN:

Por el presente certifico de conformidad con el juramento de posesión de mi cargo y sello que el anexo documento(s) son COPIAS FIELES del original del documento(s) con el cual las he comparado.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, al presente firmo y fijo el Sello de conformidad con el juramento de posesión de mi cargo

En Bridgewater, Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Hoy 26 de agosto de 2008.

SELLO

Firma Ilegible
Notario Público
Nancy J. Ingram
Notario Público, Estado de Nueva Jersey
Mí Comisión Vence 2 de Agosto de 2009

Referencia No. USA2006/095 CO

APOSTILLA

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTUBRE 1961)

- 1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- 2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
NANCY J INGRAM
- 3. ACTUANDO EN CALIDAD DE:
NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY
- 4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DEL:
NANCY J INGRAM, NOTARIO

CERTIFICADO

- 5. En TRENTON, NUEVA JERSEY
- 6. EL 9 DE SEPTIEMBRE DE 2008
- 7. POR: R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
- 8. NO. **A339470**
- 9. SELLO/ESTAMPILLA
- 10. FIRMA



Firma ilegible

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

DVZ\DVZ\ID-136000\WPGE0002G\COLO 14775-841-073-1

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO.
829360
Diego F. Vargas
NOTARIO DESEMPLEADO
EN FUNCIONES INDICADAS

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 OCT -9 P 12:31
Jefe de Legalización
GUOTA D.C.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 October 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/121280 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 239/46 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/066481

(22) International Filing Date: 12 April 2007 (12.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60744,676 12 April 2006 (12.04.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STEFANY, David [US/US]; 287 Gemini Drive, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). HARRIS, Keith John [GB/US]; 3 Tiger Brook Lane, Chester, New Jersey 07930 (US). GILLESPIE, Timothy, Alan [US/US]; 42 Foxhill Lane, Hillsborough, New Jersey 08844 (US). GARDNER, Charles J. [US/US]; 14 Lenape Road, Flemington, New Jersey 08822 (US). AGUIAR, Joacy C. [BR/US]; 41 Wilson Avenue Apt.-D4, Newark, New Jersey 07105 (US).

(74) Agents: LIN, Jiang et al.; sanofi-aventis U.S. LLC, Route 202-206, P. O. Box 6800, Bridgewater, NJ 08807-0800 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, 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 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

Declarations under Rule 4.17:

 - as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
 - 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 2,6-SUBSTITUTED-4-MONOSUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS

(57) Abstract: The present invention is directed to a compound of formula (I) wherein R¹ and R² are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of one or more compounds of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, a method of treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of the invention.

WO 2007/121280 A1

-1-

2,6-SUBSTITUTED-4-MONOSUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE AS PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to 2,6-substituted-4-monosubstituted amino-pyrimidine 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 D2 receptor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

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].

Many of the actions of PGD2 are mediated through its action on the D-type prostaglandin ("DP") receptor, a G protein-coupled receptor expressed on epithelium and smooth muscle.

5 In asthma, the respiratory epithelium has long been recognized as a key source of inflammatory cytokines and chemokines that drive the progression of the disease [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roché W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]. In an experimental murine model of asthma, the DP receptor is dramatically up-regulated on airway epithelium on antigen challenge [Matsuoka T, 10 Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]. In knockout mice, lacking the DP receptor, there is a marked reduction in airway hyperactivity and chronic inflammation [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, 15 Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]; two of the cardinal features of human asthma.

The DP receptor is also thought to be involved in human allergic rhinitis, a frequent allergic disease that is 20 characterized by the symptoms of sneezing, itching, rhinorea and nasal congestion. Local administration of PGD2 to the nose causes a dose dependent increase in nasal congestion [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1), 924-35, 1990].

25 DP receptor antagonists have been shown to reduce airway inflammation in a guinea pig experimental asthma model [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudō S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. PGD2, therefore, appears to act on the DP receptor and plays 30 an important role in elicitation of certain key features of allergic asthma.

DP antagonists have been shown to be effective at alleviating the symptoms of allergic rhinitis in multiple species, and more specifically have been shown to inhibit the antigen-induced nasal congestion, the most manifest symptom of allergic rhinitis [Jones T. R., Savoie C., Robichaud A., Surino C., Scheigetz J.,

Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003; and Ariimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9; 2001];

5

DP antagonists are also effective in experimental models of allergic conjunctivitis and allergic dermatitis [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751. *J Pharmacol Exp Ther.*

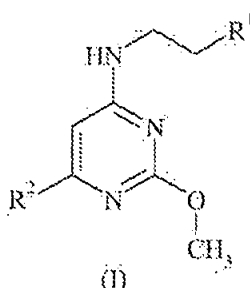
298(2), 411-9, 2001; and Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonists, *Bioorg. & Med. Chem.* **12**, 5361-5378, 2004].

10

SUMMARY OF THE INVENTION

15

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



20. wherein:

R¹ is 2,4-dichloro-phenyl or 4-trifluoromethoxy-phenyl, and

when R¹ is 2,4-dichloro-phenyl, then R² is 3-carboxy-pyrrolidinyl, 3,5-di-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-amino-piperidin-1-yl, 4-amino-piperidin-1-yl, 4-acetamide-piperidin-1-yl, 1-methyl-2-carboxy-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 3-(1-*tert*-butylsulfonylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-dimethylaminosulfonylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-thiomorpholin-4-ylcarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-aminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-dimethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-carboxymethyl-piperidin-1-yl, 3-methylsulfonylaminocarbonyl-piperidin-1-yl, 3-ethylsulfonylaminocarbonyl-piperidin-1-yl, 3-*tert*-

25

- butylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-(trifluoromethylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-[(1H-tetrazol-5-yl)-amino-carbonyl]-piperidin-1-yl, 3-amino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-dimethylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-dimethylaminosulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, or 2-carboxy-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, and
- 5 when R^1 is 4-trifluoromethoxy-phenyl, then R^2 is 3-(1-methyl-1-carboxy-ethyl)-piperidinyl, 3-carboxy-piperidinyl, 3-methylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 5-carboxy-thiophen-2-yl, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.
- 10 Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising, a pharmaceutically effective amount of one or more compounds according to the invention, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
- 15 Another aspect of the present invention is a method of treating a patient suffering from a PCDD-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal
- 20 detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound according to the invention, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or
- 25 solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

30

Definition of the Terms

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

30
"Compounds of the present invention", and equivalent expressions, are meant to embrace compounds of formula (I) as described herein, which expression includes the pharmaceutically acceptable salts, the solvates, e.g., hydrates, the prodrugs, and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates of the prodrugs where the context so permits. Similarly, reference to intermediates, whether or not they
5 themselves are claimed, is meant to embrace their salts, and solvates, where the context so permits.

"Patient" includes human and other mammals.

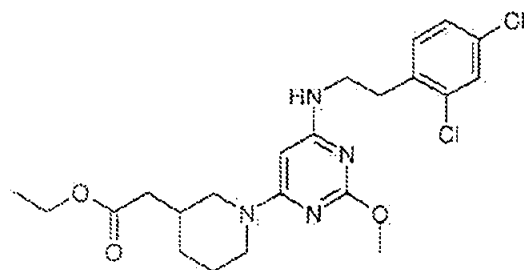
"Pharmaceutically acceptable salts" refers to the non-toxic, inorganic and organic acid addition salts, and
10 base addition salts, of compounds of the present invention. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of the compounds.

"Pharmaceutically effective amount" means an amount of compound or compounds according to the present invention effective that produces the desired therapeutic effect described herein, such as allergy
15 relieving, or inflammatory relieving effect.

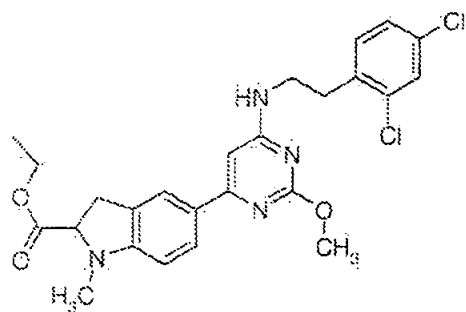
"Pharmaceutically acceptable prodrugs" as used herein refers to those prodrugs of the compounds of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients with undue toxicity, irritation, allergic response commensurate with a reasonable
20 benefit/risk ratio, and effective for their intended use of the compounds of the invention. The term "prodrug" refers to compounds that are transformed *in vivo* to yield a parent compound of the present invention, for example by hydrolysis in blood. Functional groups that may be rapidly transformed, by metabolic cleavage, *in vivo* form a class of groups reactive with the carboxyl group of the compounds of this invention. They include, but are not limited to such groups as alkanoyl (such as acetyl, propanoyl,
25 butanoyl, and the like), unsubstituted and substituted aroyl (such as benzoyl and substituted benzoyl), alkoxycarbonyl (such as ethoxycarbonyl), trialkylsilyl (such as trimethyl and triethylsilyl), and monoesters formed with dicarboxylic acids (such as succinyl). Because of the ease with which the metabolically cleavable groups of the compounds of this invention are cleaved *in vivo*, the compounds bearing such groups act as pro-drugs. The compounds bearing the metabolically cleavable groups have the advantage
30 that they may exhibit improved bioavailability as a result of enhanced solubility and/or rate of absorption conferred upon the parent compound by virtue of the presence of the metabolically cleavable group. A thorough discussion is provided in Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bandaged, ed., Chapter 5; "Design and Applications of

Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews: H. Bundgaard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, which are
 5 incorporated herein by reference.

"Ester prodrug" means a compound that is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g., by hydrolysis) to a compound of the invention. For example, an ester of a compound of the invention containing a hydroxy group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the parent molecule. Alternatively, an ester of a
 10 compound of the invention containing a carboxy group may be convertible by hydrolysis *in vivo* to the parent molecule. Exemplary ester prodrugs are:



15 (1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester; and



20 5-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester.

Suitable esters of compounds of the invention containing a hydroxy group, are for example acetates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maleates, methylene-bis- β -hydroxynaphthoates, gentisates, isethionates, di-*para*-toluoyltartrates, methanesulfonates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, *para*-toluenesulfonates, cyclohexylsulfamates and quinates.

5

Suitable esters of compounds of the invention containing a carboxy group, are for example those described by E.J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, page 379.

10 An especially useful class of esters of compounds of the invention containing a hydroxy group, may be formed from acid moieties selected from those described by Bundgaard et al., *J. Med. Chem.*, 1989, 32, pages 2503-2507, and include substituted (aminomethyl)-benzoates, for example dialkylamino-methylbenzoates in which the two alkyl groups may be joined together and/or interrupted by an oxygen atom or by an optionally substituted nitrogen atom, e.g., an alkylated nitrogen atom, more especially (morpholino-methyl)benzoates, e.g., 3- or 4-(morpholinomethyl)-benzoates, and
15 (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g., 3- or 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

"Solvate" means a physical association of a compound of this 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
20 lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolable solvates. Representative solvates include hydrates, ethanolates and methanolates.

Some of the compounds of the present invention are basic, and such compounds are useful in the form of the free base, or in the form of a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

25

Acid addition salts are a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free base form. The acids which can be used to prepare the acid addition salts include preferably those which produce, when combined with the free base, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose anions are non-toxic to the patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the
30 beneficial inhibitory effects inherent in the free base are not vitiated by side effects ascribable to the anions. Although pharmaceutically acceptable salts of said basic compounds are preferred, all acid addition salts are useful as sources of the free base form even if the particular salt, *per se*, is desired only as an intermediate product as, for example, when the salt is formed only for purposes of purification, and identification, or when it is used as intermediate in preparing a pharmaceutically acceptable salt by ion

exchange procedures. In particular, acid addition salts can be prepared by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention include those derived from mineral acids and organic acids. 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, glycoheptonate, lactobionate, sulfonates, malonates, salicylates, propionates, methylene-bis-*p*-hydroxyphenylates, gentisates, isethionates, di-*p*-toluoylmalates, citrates, ethanesulfonates, benzenesulfonates, cyclohexylsulfonates 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.

Where the compound of the invention is substituted with an acidic moiety, base addition salts may be formed and are simply a more convenient form for use; and in practice, use of the salt form inherently amounts to use of the free acid form. The bases which can be used to prepare the base addition salts include preferably those which produce, when combined with the free acid, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose cations are non-toxic to the patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects inherent in the free base are not vitiated by side effects ascribable to the cations. Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base derived from alkali and alkaline earth metal salts and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amino salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. Particular salts are the sodium and potassium salts. 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, zinc hydroxide and the like. Suitable anionic base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for medical use. Ammonia, ethylenediamine, *N*-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, *N*-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-ammonomethane, tetraethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, cphenanthrene, dehydroabietylamine, *N*-ethylpiperidine, benzylamine, tetraethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, triethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and diethylhexylamine.

15 include preferably those which produce, when combined with the free acid, pharmaceutically acceptable salts, that is, salts whose cations are non-toxic to the patient in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial inhibitory effects inherent in the free base are not vitiated by side effects ascribable to the cations. Base addition salts can also be prepared by separately reacting the purified compound in its acid form with a suitable organic or inorganic base derived from alkali and alkaline earth metal salts and isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amino salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. Particular salts are the sodium and potassium salts. 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, zinc hydroxide and the like. Suitable anionic base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for medical use. Ammonia, ethylenediamine, *N*-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, *N*-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-ammonomethane, tetraethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, cphenanthrene, dehydroabietylamine, *N*-ethylpiperidine, benzylamine, tetraethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, triethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and diethylhexylamine.

20 isolating the salt thus formed. Base addition salts include pharmaceutically acceptable metal and amino salts. Suitable metal salts include the sodium, potassium, calcium, barium, zinc, magnesium, and aluminum salts. Particular salts are the sodium and potassium salts. 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, zinc hydroxide and the like. Suitable anionic base addition salts are prepared from amines which have sufficient basicity to form a stable salt, and preferably include those amines which are frequently used in medicinal chemistry because of their low toxicity and acceptability for medical use. Ammonia, ethylenediamine, *N*-methyl-glucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, *N,N'*-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, *N*-benzylphenethylamine, diethylamine, piperazine, tris(hydroxymethyl)-ammonomethane, tetraethylammonium hydroxide, triethylamine, dibenzylamine, cphenanthrene, dehydroabietylamine, *N*-ethylpiperidine, benzylamine, tetraethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, triethylamine, ethylamine, basic amino acids, e.g., lysine and arginine, and diethylhexylamine.

33

As well as being useful in themselves as active compounds, salts of compounds of the invention are useful for the purposes of purification of the compounds, for example by exploitation of the solubility differences between the salts and the parent compounds, side products and/or starting materials by techniques well known to those skilled in the art.

5

It will be appreciated that compounds of the present invention may contain asymmetric centers. These asymmetric centers may independently be in either the R or S configuration. It will be apparent to those skilled in the art that certain compounds of the invention may also exhibit geometrical isomerism. It is to be understood that the present invention includes individual geometrical isomers and stereoisomers and mixtures thereof, including racemic mixtures, of compounds of the invention hereinabove. Such isomers can be separated from their mixtures, by the application or adaptation of known methods, for example, chromatographic techniques and recrystallization techniques, or they are separately prepared from the appropriate isomers of their intermediates. Additionally, in situations where tautomers of the compounds of the invention are possible, the present invention is intended to include all tautomeric forms of the compounds.

15

Particular Embodiments of the Invention

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

20 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid,
2-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-2-methyl-propionic acid,
2-[3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol,

25 [6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
[6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-acetamide,
5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid,

30 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,

- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-propan-1-one,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isobutyramide,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-N,N-dimethyl-
- 5 isobutyramide,
- (1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-acetic acid,
- 1-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid,
- N-(1-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-
- 10 methanesulfonamide,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
- Ethanesulfonic acid (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-amide,
- 15 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-amide,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide,
- 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid (1H-
- 20 tetrazol-5-yl)-amide,
- 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid amide,
- 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide,
- 25 N,N-Dimethylamide-2-sulfonic acid 1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxamide,
- 5-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophene-2-carboxylic acid, or
- 5-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-benzofuran-2-
- 30 carboxylic acid,
- or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

Another particular embodiment of the invention is the compound of formula (I) or an ester prodrug thereof, which is

- 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-pyrrolidine-3-carboxylic acid,
- 2-(1-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-2-
- 5 methyl-propionic acid,
- 2-[3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol,
- [6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
- [6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
- 10 N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-4-yl)-acetamide,
- 5-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid [2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
- 15 N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-propan-1-one,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isobutyramide,
- 20 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-N,N-dimethyl-isobutyramide,
- (1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-acetic acid,
- 1-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid,
- 25 N-(1-{2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
- 5-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester,
- (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl
- 30 ester,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
- Ethanesulfonic acid (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-amide,

- 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide.
- N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide.
- 5 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide.
- 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid amide.
- 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid
- 10 dimethylamide.
- N,N-Dimethylamide-2-sulfonic acid 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxamide.
- 5-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-thiophene-2-carboxylic acid, or
- 15 5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid.
- or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof.

The compounds of present invention and the intermediates and starting materials used in their preparation

20 are named in accordance with IUPAC rules of nomenclature in which the characteristic groups have decreasing priority for citation as the principle group as follows: acids, esters, amides, etc. However, it is understood that, for a particular compound referred to by both a structural Formula and a nomenclature name, if the structural Formula and the nomenclature name are inconsistent with each other, the structural Formula takes the precedence over the nomenclature name.

25 The compounds of the invention exhibit prostaglandin D₂ receptor antagonist activity and are useful as pharmacological acting agents. Accordingly, they are incorporated into pharmaceutical compositions and used in the treatment of patients suffering from certain medical disorders.

30 Compounds within the scope of the present invention are antagonists of the prostaglandin D₂ receptor, according to tests described in the literature and described in pharmacological testing section hereinafter, and which tests results are believed to correlate to pharmacological activity in humans and other mammals. Thus, in a further embodiment, the present invention provides compounds of the invention and compositions containing compounds of the invention for use in the treatment of a patient suffering from;

or subject to, conditions, which can be ameliorated by the administration of a PGD2 antagonist. For example, compounds of the present invention could therefore be useful in the treatment of a variety of PGD2-mediated disorders including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like.

Compounds of the present invention are further useful in treatments involving a combination therapy with:

- (i) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of allergic rhinitis;
- (ii) leukotriene antagonists, such as montelukast and zafirlukast, for the treatment of allergic rhinitis, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc. - please specifically refer to the claims in WO 01/78697 A2;
- (iii) beta agonists, such as albuterol, salbutamol and terbutaline, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.;
- (iv) antihistamines, such as fexofenadine, loratadine and cetirizine, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.;
- (v) PDE4 (Phosphodiesterase 4) inhibitors, such as roflumilast and cilomilast, for the treatment of asthma, COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc. or
- (vi) with TP (Thromboxane A2 receptor) or CrTh2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) antagonists, such as Ramatroban (BAY-u3405), for the treatment of COPD, allergic dermatitis, allergic conjunctivitis, etc.

A special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of allergic rhinitis.

Another special embodiment of the therapeutic methods of the present invention is the treating of bronchial asthma.

According to a further feature of the invention there is provided a method for the treatment of a human, or animal patient suffering from, or subject to, conditions which can be ameliorated by the administration of a prostaglandin D2 receptor antagonist, for example conditions as heretofore described, which comprises the administration to the patient of an effective amount of compound of the invention or a composition containing a compound of the invention. "Effective amount" is meant to describe an amount of compound of the present invention effective as a prostaglandin D2 receptor antagonist and thus producing the desired therapeutic effect.

References herein to treatment should be understood to include prophylactic therapy as well as treatment of established conditions.

The present invention also includes within its scope pharmaceutical compositions comprising at least one of the compounds of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

In practice, the compound of the present invention may be administered in pharmaceutically acceptable dosage form to humans and other animals 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 preferred route may vary with for example the condition of the recipient.

"Pharmaceutically acceptable dosage forms" refers to dosage forms of the compound of the invention, and includes, for example, tablets, dragees, 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 a compound according to the present invention to be administered in the form of a pharmaceutical composition. Pharmaceutical compositions, according to the present invention, comprise compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable carriers. Pharmaceutically acceptable carriers include at least one component selected from the group comprising pharmaceutically acceptable carriers, diluents, coagents, adjuvants, excipients, or vehicles, such as preserving agents, fillers, disintegrating agents, wetting agents, emulsifying agents, enulsion stabilizing

39

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.

5

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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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
- 25 cottonseed oil, groundnut oil, corn germ 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.

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

30

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

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.

5 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,
10 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
15 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 Na_2CO_3 , (e) solution retarders, as for example paraffin, (f) absorption accelerators,
20 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(s) of the invention in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner.

25 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
30 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.

5 If desired, and for more effective distribution, the compounds 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
10 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
15 addition to the active compounds, 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.
20

Pharmaceutical compositions suitable for topical administration mean 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
25 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
30 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.

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 the way together with the oil and fat make up the emulsifying ointment base which forms the oily dispersed phase of the cream formulations.

If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example, a least 30% w/w of a polyhydric alcohol, i.e. an alcohol having two or more hydroxy 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.

The choice of suitable oils or fats for a composition is based on achieving the desired properties. Thus a cream should preferably 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.

Pharmaceutical compositions suitable for rectal or vaginal administrations means 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.

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.

- 5 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
- 10 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. Metered dose inhalers are useful for administering compositions according to the invention for an inhalational therapy.
- 15 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,
- 20 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 compounds 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
- 25 preferably 0.01 to 10 mg/kg/day. For example, in an adult, the doses are generally from about 0.01 to about 100, preferably about 0.01 to about 10, mg/kg body weight per day by inhalation, from about 0.01 to about 100, preferably 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, preferably 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
- 30 should constitute a proportion such that a suitable dosage shall be obtained. Dosage unit compositions may contain such amounts of 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 weaker 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.

5 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 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.

10

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

15

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.

20

According to a further feature of the invention, acid addition salts of the compounds of this invention may be prepared by reaction of the free base with the appropriate acid, by the application or adaptation of known methods. For example, the acid addition salts of the compounds of this invention may be prepared either by dissolving the free base in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing

25

the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

30

The acid addition salts of the compounds of this invention can be regenerated from the salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their acid addition salts by treatment with an alkali, e.g. aqueous sodium bicarbonate solution or aqueous ammonia solution.

46
Compounds of this invention can be regenerated from their base addition salts by the application or adaptation of known methods. For example, parent compounds of the invention can be regenerated from their base addition salts by treatment with an acid, e.g. hydrochloric acid.

5 Compounds of the present invention may be conveniently prepared or formed during the process of the invention, as solvates (e.g. hydrates). Hydrates of compounds of the present invention may be conveniently prepared by recrystallization from an aqueous/organic solvent mixture, using organic solvents such as dioxane, THF or MeOH.

10 According to a further feature of the invention, base addition salts of the compounds of this invention may be prepared by reaction of the free acid with the appropriate base, by the application or adaptation of known methods. For example, the base addition salts of the compounds of this invention may be prepared either by dissolving the free acid in water or aqueous alcohol solution or other suitable solvents containing the appropriate base and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free acid and base
15 in an organic solvent, in which case the salt separates directly or can be obtained by concentration of the solution.

The starting materials and intermediates may be prepared by the methods described in the present application or adaptation of known methods.

20 The compounds of the invention, their methods of preparation and their biological activity will appear more clearly from the examination of the following examples that are presented as an illustration only and are not to be considered as limiting the invention in its scope. Compounds of the invention are identified, for example, by the following analytical methods.

25 High Pressure Liquid Chromatography - Mass Spectrometry (LCMS) experiments to determine retention times (R_t) and associated mass ions are performed using one of the following methods.

Mass Spectra (MS) are recorded using a Micromass LCT mass spectrometer. The method is positive electrospray ionization, scanning mass m/z from 100 to 1000. Liquid chromatography is performed on a
30 Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; stationary phase: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4.0mm column; mobile phase: A = 0.1% formic acid (FA) in water, B = 0.1% FA in MeCN. Injection volume of 5 μ L by CTC Analytical PAL System. Flow is 1 mL/minute. Gradient is 10% B to

90% B in 3 minutes and 90% B to 100% B in 2 minutes. Auxiliary detectors are: Hewlett Packard 1100 Series UV detector, wavelength = 220 nm and Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) detector temperature = 46°C, N₂ pressure = 4 bar.

- 5 300MHz ¹H nuclear magnetic resonance spectra (NMR) are recorded at ambient temperature using a Varian Mercury (300 MHz) spectrometer with an ASW 5 mm probe. In the NMR chemical shifts (δ) 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
 10 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
 15 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" =
 20 mass spectrograph, "ESI/MS" = electrospray ionization/mass spectrograph, "R_f" = retention time, "M" = molecular ion, "PSI" = pounds per square inch, "DMSO" = dimethyl sulfoxide, "DMF" = N,N-dimethylformamide, "CDI" = 1,1'-carbonyldiimidazole, "DCM" or "CH₂Cl₂" = dichloromethane, "HCl" = hydrochloric acid, "SPA" = Scintillation Proximity Assay, "ATTC" = American Type Culture Collection, "FBS" = Foetal Bovine Serum, "MEM" = Minimal Essential Medium, "CPM" = Counts Per
 25 Minute, "EtOAc" = ethyl acetate, "PBS" = Phosphate Buffered Saline, "TMD" = transmembrane domain, "IBMX" = 3-isobutyl-1-methylxanthine, "cAMP" = cyclic adenosine monophosphate, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahertz, "PEG" = polyethylene glycol, "MeOH" = methanol, "N" = normality, "THF" = tetrahydrofuran, "h" = hours, "min" = minute(s), "MeNH₂" = methyl amine, "N₂" = nitrogen gas, "O.D." = outer diameter, "MeCN" or "CH₃CN" =
 30 acetonitrile, "Et₂O" = ethyl ether, "Prep LC" = preparatory "flash" liquid chromatography, "SPE" = solid phase extraction, "K₂CO₃" = potassium carbonate, "Na₂CO₃" = sodium carbonate, "pmol" = picomolar, "heptane" = n-heptane, "HMBA-AM" resin = 4-hydroxymethylbenzoic acid amino methyl resin, "PdCl₂(dppf)₂" = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride DCM complex, "h" =

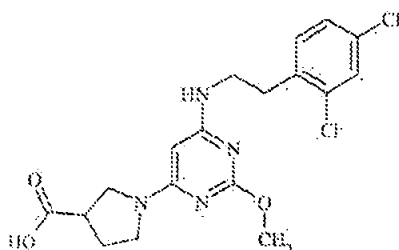
approximately, and "IC₅₀" = concentration of the compound that produces 50% inhibition in the SPA cAMP assay in human LS174 T cells.

EXAMPLES

5

Example 1:

1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid



10

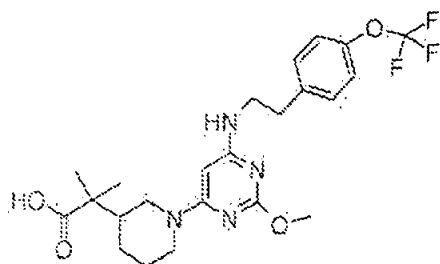
Step 1: A solution of 4,6-dichloro-2-methoxypyrimidine (0.7 g), 2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamine (0.74 g) and Na₂CO₃ (0.88 g) in EtOH (25 mL) is heated at 80°C for 3 hours and poured into water (400 mL). The resulting solid is filtered and air dried to afford (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine:

15

Step 2: In a tube is combined (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (300 mg), 3-pyrrolidine-carboxylic acid hydrochloride (341 mg), K₂CO₃ (373 mg) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (5 mL). The tube is sealed and heated to 140°C and stirred for 16 hours. The mixture is allowed to cool to ambient temperature, diluted with water (60 mL) and acidified using 3M HCl, extracted
 20 thrice with ethyl acetate (60 mL). The organic extracts are combined and dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified via silica gel chromatography (40 g) eluting with 0 to 20% MeOH in dichloromethane to give 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid (190 mg) as a solid. LCMS R_T = 2.22 minutes, MS: 411 (M+H). ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.57 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.77 (1H, s); 5.01 (1H, s); 3.72 (3H, s); 3.5 (6H, m); 3.12 (1H, m);
 25 2.91 (2H, t); 2.09 (2H, m). IC₅₀ = 9 nM.

Example 2:

2-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-2-methyl-propionic acid



Step 1: A mixture of pyrid-3-ylacetic acid ethyl ester (12.6 g) and rhodium on alumina (12.6 g) in ethanol (200 mL) is put on Parr shaker at 60°C and 60 PSI for 16 hours. The suspension is filtered through a Celite pad. The pad is washed with ethanol and the filtrate is concentrated to a volume of approximately 50 mL and water (600 mL) is added. The solution is extracted with EtOAc (3 X 100 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue is dissolved in THF (150 mL) and triethylamine (10.7 mL) is added. The solution is cooled to 0°C and benzylchloroformate (11 mL) is added dropwisely. The solution is stirred at 0°C for two hours. The solution is concentrated to a volume of approximately 50 mL and water (600 mL) is added. The solution is extracted with EtOAc (2 X 150 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated *in vacuo* to afford 3-ethoxycarbonylmethyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (21.5 g), which is used for next step without further purification. MS: 306 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.3 (m, 5H); 5.05 (s, 2H); 3.8-4.1 (m, 4H); 2.5-2.6 (m, 1H); 1.5-1.7 (m, 4H); 1-1.4 (m, 4H).

Step 2: To a 1M suspension of potassium *tert*-butoxide in THF (200 mL) at -78°C is added a solution of 3-ethoxycarbonyl-methyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (21.5 g) in THF (25 mL) dropwise over ten minutes. Methyl iodide (6.85 mL) is added in one portion. The suspension is stirred at -78°C for one hour, at -40°C for one hour and allowed to warm to room temperature overnight. The suspension is poured into water (800 mL) and extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography on silica gel eluting with 100 % heptane to 30 % EtOAc in heptane to afford 3-(1-ethoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (151.1 g). MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.3 (m, 5H); 5.05 (s, 2H); 3.8-4.1 (q, 2H); 2.5-2.6 (m, 1H); 1.5-1.7 (m, 4H); 1-1.4 (m, 4H); 1 (s, 6H).

Step 3: A suspension of 3-(1-ethoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (3.3 g) and 10% palladium on carbon (500 mg) in glacial acetic acid (2 mL) / methanol (200 mL) is placed on Parr shaker at 50 PSI for 90 minutes at room temperature. The suspension is filtered through a celite pad. The pad is washed with methanol and the filtrate is concentrated to a volume of approximately 50 mL. The methanol solution is diluted with THF (50 mL) and 2N potassium hydroxide aqueous solution (50 mL). The solution is stirred at room temperature for 16 hours, and concentrated to a volume of 70-80 mL *in vacuo*. The solution is cooled to 5°C and concentrated aqueous HCl (8.5 mL) is added slowly. The solution is extracted with EtOAc (3 X 100 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated *in vacuo* to afford 2-methyl-2-piperidin-3-yl-propionic acid (1.1 g), which is used for next step without further purification. MS: 172 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.5 (m, 1H); 1.5-1.7 (m, 4H); 1-1.4 (m, 5H); 1 (s, 6H).

Step 4:

Method A. A solution of (4-(trifluoromethoxy-phenyl)-acetonitrile (5.05 g) in MeOH (75 mL) is saturated with ammonia gas, and treated with Raney nickel in water (2 mL, 50%). The suspension is placed on Parr shaker at 50 PSI and 50°C for 3 hours, and filtered through celite. The filtrate is evaporated and the residual oil is portioned between water and ethyl acetate. The organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue is dissolved in MeOH and the solution treated with concentrated hydrochloric acid (1 mL) is added. The solution is evaporated *in vacuo* to a solid which is triturated with ether and air dried to give 2-(4-(trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamine hydrochloride (5.15 g). MS: 206 (M+H); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.2 (2H, m); 7.4 (2H, d, J= 5 Hz); 7.3 (2H, d, J= 5 Hz); 3-3.1 (2H, m); 2.9-3 (2H, m).

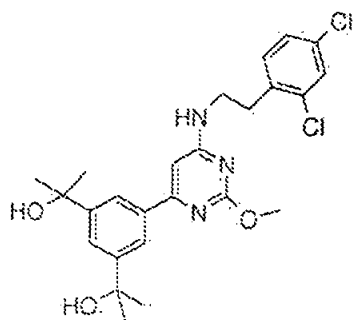
Method B. A solution of 4- trifluoromethoxy benzaldehyde (1 g) and nitromethane (0.96 g) in acetic acid (10.6 mL) is treated with ammonium acetate (1.01 g) is heated under microwave to 150°C for 15 minutes. The reaction mixture is diluted with water, and extracted three times with DCM (50 mL). The combined extracts are washed sequentially with 2 N sodium hydroxide, water, and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is subjected to silica gel chromatography to yield 4-trifluoromethoxy-(2-nitro-vinyl)-benzene (1.23 g) as a solid. A portion of 4-trifluoromethoxy-(2-nitro-vinyl)-benzene (0.504 g) is hydrogenated with hydrogen in a balloon, 10% Pd/C (115 mg) in MeOH (22 mL) containing concentrated hydrochloric acid (0.27 mL) at room temperature for 15 hours. The mixture is filtered and filtrate is concentrated to a solid that is washed with Et₂O to obtain 2-(4-(trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamine hydrochloride (0.3 g) as a solid. LC/MS: MS: 206 (M+H).

Step 5: Proceeding in a similar manner as Example 1, step 1, but using 4,6-dichloro-2-methoxypyrimidine (0.39 g), 2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamine hydrochloride (0.38) and sodium bicarbonate (0.74 g), there is prepared (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-amine (0.61 g). MS: 360 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 (2H, d, J=7 Hz); 7.3 (2H, d, J=7 Hz); 6.2 (1H, s); 3.8 (3H, s); 3.5-3.6 (2H, m); 2.8 (2H, t).

Step 6: A solution of 2-methyl-2-piperidin-3-yl-propionic acid (0.6 g), (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-amine (0.46 g) and K₂CO₃ (0.46 g) in 1-methylpyrrolidin-2-one (10 mL) is heated at 140°C for 16 hours. The solution is cooled and poured into water (200 mL). The aqueous solution is acidified to pH ~ 6 with glacial acetic acid and extracted with EtOAc (3 X 100 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography on silica gel eluting with 5% MeOH in EtOAc to afford 2-[1-[2-methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-propionic acid (105 mg). MS: 483 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J=3, 2H); 7.3 (d, J=3, 2H); 5.5 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.6 (m, 2H); 2.9 (t, 2H); 2.7 (m, 1H); 1.7-1.9 (m, 4H); 1.3-1.4 (m, 3H); 1.1 (d, J=3, 6H). IC₅₀ = 2 nM.

Example 3:

2-[3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol



Step 1: A solution of dimethyl-5-bromo isophthalate (5 g) in THF (250 mL) is cooled to -78°C, and a 3.M solution of methyl magnesium bromide in ether (36.6 mL) is added dropwise while maintaining the temperature below -70°C. The solution is stirred at -78°C for 2 hours and allowed to warm to room temperature overnight. The solution is diluted with ether (300 mL) and cooled to 0°C. 1 N aqueous HCl

(100 mL) is added dropwise. The combined organic layer is washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography on silica gel eluting with 60% EtOAc in heptane to afford 2-[3-bromo-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol (4.1 g). MS: 272 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.5 (s, 1H); 7.4 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 1.4 (s, 12H).

5

Step 2: 2-[3-Bromo-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol (1.08 g), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octamethyl-[2,2]bi[[1,3,2]-dioxaborolanyl] (1.12 g), potassium acetate (0.78 g) and $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (42 mg) are suspended in DMSO (20 mL) and degassed for 20 minutes. The suspension is heated at 90°C for 16 hours. The solution is poured into water (300 mL) and extracted with EtOAc (2 X 150 mL). The combined organic layer is washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography on silica gel eluting with 50% EtOAc in heptane to afford 2-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propan-2-ol (0.9 g). MS: 285 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.5 (s, 1H); 7.2 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 1.6 (s, 12H); 1.4 (s, 12H).

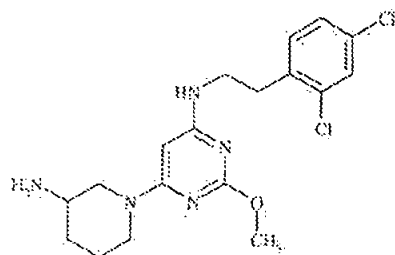
15

Step 3: A solution of 2-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propan-2-ol (0.35 g), (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (0.2 g), cesium carbonate (0.58 g) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (41 mg) in 20 mL water/80 mL dimethoxyethane is degassed for 20 minutes and heated at 90°C for 16 hours. The solution is evaporated *in vacuo*. The residue is purified by chromatography eluting with 70 % EtOAc in heptane to afford 2-[3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol (0.44 g). MS: 491 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.9 (s, 2H); 7.8 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.2-7.3 (m, 2H); 6.5 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.85 (m, 2H); 3.1 (t, 2H); 1.6 (s, 12H). $\text{IC}_{50} \approx 730 \text{ nM}$.

25

Example 4:

[6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine



Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1, step 2, but substituting 3-N-Boc-aminopiperidine (450 mg) for 3-pyrrolidine carboxylic acid hydrochloride, and subjecting the reaction product to flash column chromatography on silica gel (40 g) eluting with 20 to 50% EtOAc in heptane there is prepared.

5 (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (281 mg). $^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.57 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.9 (2H, m); 5.29 (1H, s); 4 (2H, m); 3.71 (3H, s); 3.41 (5H, m); 2.91 (2H, t); 2.65 (2H, m); 1.82 (1H, s); 1.63 (1H, s); 1.39 (9H, s).

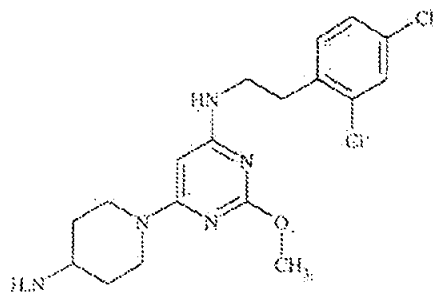
10 Step 2: A solution of (1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (234 mg) in dichloromethane (4 mL) is treated with trifluoroacetic acid (4 mL). The mixture is stirred at ambient temperature for 3 hours and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in saturated sodium bicarbonate solution (25 mL) and extracted twice with ethyl acetate (25 mL). The organic extracts are combined, washed with brine (20 mL), and dried over magnesium sulfate.

15 concentrated, and purified via silica gel chromatography (12 g) eluting with 0 to 10% MeOH in dichloromethane to give 6-(3-amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (157 mg) as a solid. LCMS R_T = 1.77 minutes, MS: 396 (M+H). $^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.59 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.86 (2H, m); 5.93 (1H, b); 5.29 (1H, s); 4.16 (2H, d); 3.82 (2H, d); 3.73 (3H, s); 3.41 (4H, m); 2.91 (4H, m); 1.91 (1H, m); 1.69 (1H, m); 1.41 (2H, m); 1.23 (1H, s). IC_{50}

20 = 985 nM.

Example 5:

(a) 6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine.



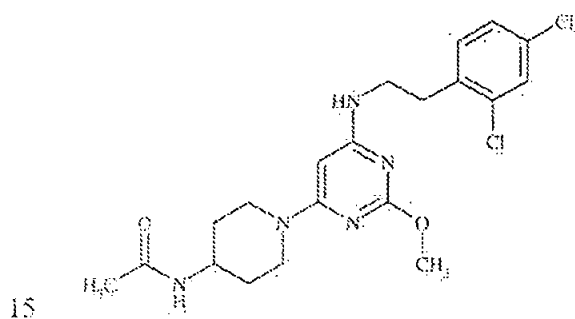
25

Step 1: By proceeding in a similar manner to Example 1, step 2, but substituting 4-N-Boc-aminopiperidine (450 mg) for 3-pyrrolidine carboxylic acid hydrochloride, and subjecting the reaction product to flash column chromatography on silica gel (40 g) eluting with 0 to 40% EtOAc in heptane there

is prepared (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-
carbanic acid tert-butyl ester (320 mg).

Step 2: A solution of ((1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-
5 carbanic acid tert-butyl ester (300 mg) in DCM (5 mL) is treated with triethylsilane (194 μ L) followed
by the addition of trifluoroacetic acid (106 μ L). The mixture is stirred at ambient temperature for 20 hours
and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in saturated sodium bicarbonate solution (30 mL) and
extracted twice with ethyl acetate (30 mL). The organic extracts are combined, washed with brine (20
mL), and dried over magnesium sulfate, and concentrated to give [6-(3-amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-
10 pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (230 mg) as a solid.

(b) N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-
acetamide

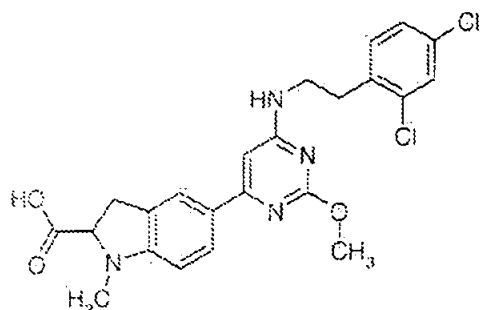


To a mixture of [6-(3-amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-
amine (190 mg), triethylamine (134 μ L, 0.96 mmol), and *N,N*-dimethylaminopyridine (6 mg) in
tetrahydrofuran (6 mL) is added acetyl chloride (41 μ L, 0.58 mmol). The reaction mixture is stirred for 17
20 hours, quenched with the addition of water (20 mL) and extracted twice with ethyl acetate (25 mL). The
organic extracts are combined, dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified via silica gel
chromatography (12 g) eluting with 0 to 12% MeOH in CH_2Cl_2 to give N-(1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-
ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-acetamide (48 mg) as a solid. LCMS R_T = 1.9
minutes, MS: 438 (M+H). ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.81 (1H, d); 7.59 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.79
25 (2H, m); 5.31 (1H, s); 4.07 (2H, m); 3.78 (1H, d); 3.71 (3H, s); 3.41 (2H, m); 2.91 (4H, m); 1.78 (3H, s);
1.73 (1H, m); 1.25 (4H, m). IC_{50} = 26 nM.

SS

Example 6:

5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid



5

Step 1. To a mixture of ethyl-5-bromoindole-2-carboxylate (2.5 g) in DMF (20 mL) is added a solution of 60% NaH (485 mg) in DMF (10 mL). The resulting mixture is stirred for 15 minutes and iodomethane (0.638 mL) is added by syringe. The reaction mixture is allowed to stir at ambient temperature for 20 hours. Water is added (200 mL) and the mixture is extracted twice with ethyl acetate (100 mL). The organic extracts are combined, washed with water (3 x 50 mL) and once with brine (50 mL), and dried over magnesium sulfate, and concentrated to give 5-bromo-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (1.28 g) as a solid. ¹H NMR [300 MHz, CDCl₃]: δ 7.79 (1H, d); 7.41 (1H, dd); 7.27 (1H, t); 7.2 (1H, s); 4.39 (2H, q); 4.05 (3H, s); 1.41 (3H, t).

15

Step 2. To a solution of 5-bromo-1-methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (1.28 g) in trifluoroacetic acid (10 mL), is added sodium cyanoborohydride (680 mg) at 0°C. The reaction mixture is allowed to warm up to ambient temperature, stirred for 20 hours and quenched with water (100 mL). The mixture is made basic with NaOH, and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic extracts are combined, washed with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified via silica gel chromatography (34 g) eluting with 0 to 25% ethyl acetate in heptane to give 5-bromo-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (800 mg) as a solid. ¹H NMR [300 MHz, CDCl₃]: δ 7.19 (1H, d); 7.21 (1H, s); 6.34 (1H, d); 4.25 (2H, qd); 4.06 (1H, t); 3.21 (2H, m); 2.82 (3H, s); 1.30 (3H, t).

20

Step 3. A mixture of 5-bromo-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (800 mg), bis(pinacolato)diboron (1.5 g), potassium acetate (1.47 g), and PdCl₂(dppf)₂ (139 mg) in dimethylsulfoxide (10 mL) is degassed with bubbling nitrogen for 5 minutes. The mixture is heated to 90°C for 4 hours. The

25

reaction mixture is cooled, diluted with water (75 mL) and ethyl acetate (100 mL), and stirred in decolorizing carbon. The biphasic mixture is filtered through celite and the filtrate is extracted twice with EtOAc (50 mL). The organic extracts are combined, washed thrice with water (50 mL), once with brine (30 mL), dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified via silica gel chromatography (34 g) eluting with 0 to 20% ethyl acetate in heptane to give 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (903 mg) as a solid. ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.39 (1H, d); 7.28 (1H, s); 6.46 (1H, d); 4.18 (3H, m); 3.3 (1H, d); 2.97 (1H, m); 2.79 (3H, s); 1.24 (12H, s); 1.22 (3H, t).

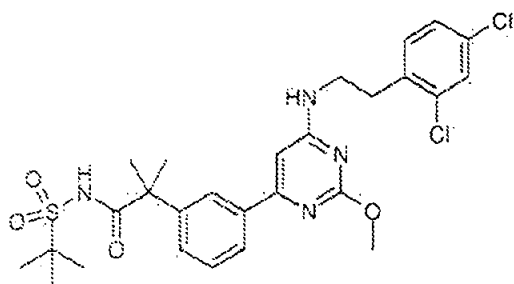
- Step 4: A mixture of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (200 mg), 1-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (300 mg), Cs₂CO₃ (390 mg) and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (35 mg) in water (0.4 mL) and ethylene glycol dimethyl ether (1.6 mL) is degassed with bubbling nitrogen for 5 minutes and heated at 90°C for 19 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with water (50 mL) and extracted twice with ethyl acetate (50 mL). The organic extracts are combined, dried over magnesium sulfate, concentrated, and purified via silica gel chromatography (40 g) eluting with 0 to 40% ethyl acetate in heptane to give 5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (110 mg) as a solid. LCMS R_f = 5.57 minutes, MS: 501 (M+H). ¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.72 (2H, m); 7.59 (1H, s); 7.37 (3H, s); 6.54 (1H, d); 6.42 (1H, s); 4.30 (1H, m); 4.17 (2H, qd); 3.84 (3H, s); 3.54 (2H, b); 3.41 (1H, m); 3.06 (1H, m); 2.97 (2H, t); 2.83 (3H, s); 1.23 (3H, t).

- Step 5: Lithium hydroxide monohydrate (1.28 mmol) is added to a stirred solution of 5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester (0.43 mmol) in MeOH/H₂O (10 mL, 9:1). The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. The reaction is diluted with water and volatiles are removed *in vacuo*. The aqueous residue is extracted once with Et₂O, acidified (1N, HCl) to pH 4, and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer is dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford 5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid.

Example 7:

- (a) 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide

ST



Step 1: To a solution of LDA in THF/n-heptane/ethylbenzene (1.8 M; 17 mL) at 0°C is added a solution of 2-(3-bromo-phenyl)-propionic acid (3 g) in THF (5 mL) dropwise during 15 minutes. The mixture is stirred for 1 hour followed by addition of methyl iodide (4.93 g) in THF (5 mL) dropwise during 10 min. The reaction mixture is stirred for 15 hours, quenched with 2N hydrochloric acid, concentrated *in vacuo*, and diluted with ether (150 mL). The ether layer is washed with 2N hydrochloric acid, and extracted three times with 2N sodium hydroxide (50 mL). The combined sodium hydroxide layers are acidified with 6 N hydrochloric acid to pH ~ 1 and extracted three times with ether (75 mL). The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to obtain 2-(3-bromo-phenyl)-2-methyl-propionic acid as a solid (3.08 g), which is used without further purification. LC/MS: 243 (M+H)

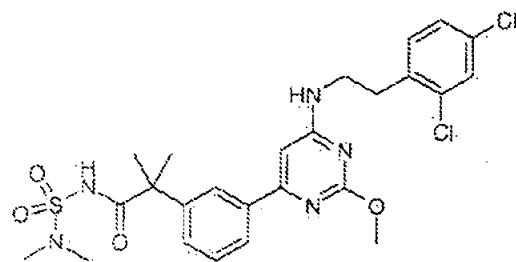
Step 2: A solution of 2-(3-bromo-phenyl)-2-methyl-propionic acid (2.18 mmol) in anhydrous ether (20 mL) is added *tert*-butyl lithium (1.7 M in pentane, 5.4 mL, 9.16 mmol) dropwise at -78°C and this mixture is stirred for 30 minutes treated with tributyl borate (2.34 mL, 8.72 mmol). The reaction mixture is allowed to warm up to room temperature, stirred for 15 hours, diluted with ether, and quenched with 1 M H₃PO₄. After stirring for 30 minutes the ether layer is separated and extracted with 2 N aqueous sodium hydroxide (3 x 20 mL). The combined sodium hydroxide extracts are acidified with 6 N hydrochloric acid to pH ~ 1 and extracted three times with ether (50 mL). The combined organic extracts are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to obtain 3-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-phenyl boronic acid, which is used without further purification.

Step 3: A solution of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (0.51 mmol) and 3-(1-carboxy-1-methyl-ethyl)-phenyl boronic acid (0.61 mmol) in MeCN (2.5 mL) and aqueous Na₂CO₃ solution (0.4 M; 2.5 mL) is degassed with nitrogen for 5 minutes before addition of tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (29.5 mg). The reaction vessel is sealed and heated under microwave to 130 °C for 30 minutes. To the reaction mixture is added 2 mL of water, the pH is adjusted to ~ 7 using 2 N aqueous hydrochloric acid and this mixture is extracted three times with EtOAc (30 mL).

The combined extracts are washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The resulting oil is subjected to silica gel chromatography eluting with 0 to 7% MeOH in DCM to give 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid (205 mg) as a solid. LC/MS: $R_T = 2.39$ minutes, MS: 460.2 (M+H). $^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 12.38 (1H, s), 7.36 – 8 (7H, m), 6.58 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.54 (6H, s).

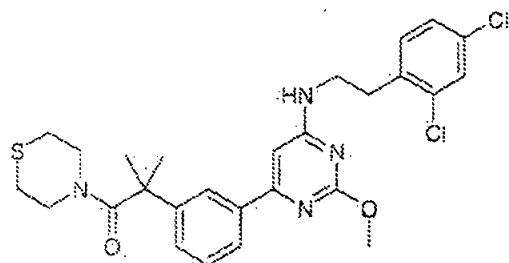
Step 4: N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.23 mmol) is added to a stirred ice-cold solution of 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid (0.22 mmol), *tert*-butylsulfonamide (0.23 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.22 mmol) in dry DCM under nitrogen atmosphere. The ice bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight at 60°C. The volatiles are removed under reduced pressure, the residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1 N HCl, brine and water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified by chromatography (SiO_2 packed column), eluting with EtOAc / DCM to afford 2-methyl-propane-2-sulfonic acid [2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide (25 mg). LCMS: $R_T = 2.67$ minutes, MS: 579, 581 (M+H). $\text{IC}_{50} = 2$ nM.

(b) N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide



By proceeding in a similar manner as Example 7(a), step 4, but substituting *N,N*-dimethylsulfonamide for *tert*-butylsulfonamide, there is prepared N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide (185 mg). LCMS: $R_T = 2.26$ minutes, MS: 566, 568 (M+H).

- (c) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-propan-1-one

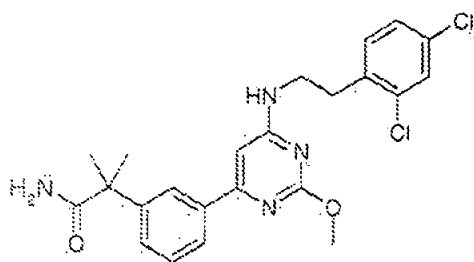


5

By proceeding in a similar manner as Example 7(a), step 4, but substituting thiomorpholine for *tert*-butylsulfonamide, there is prepared 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-propan-1-one (120 mg). LCMS: $R_T = 2.68$ minutes, MS: 545, 547 (M+H). $IC_{50} = 383$ nM

10

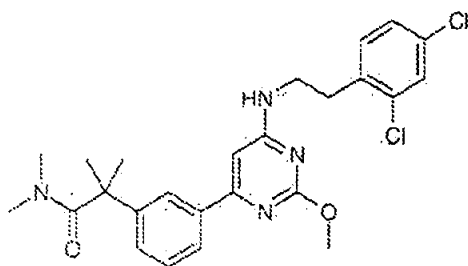
- (d) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isobutyramide



- 15 By proceeding in a similar manner as Example 7(a), step 4, but substituting ammonium bicarbonate for *tert*-butylsulfonamide, there is prepared 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isobutyramide (120 mg). LCMS: $R_T = 2.01$ minutes, MS: 459, 461 (M+H).

20

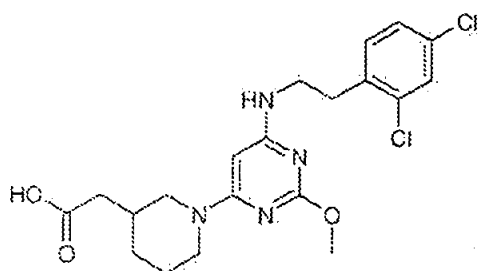
- (e) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-N,N-dimethyl-isobutyramide



By proceeding in a similar manner as on Example 7(a), step 4, but substituting dimethylamine for *tert*-butylsulfonamide, there is prepared 2-(3-((6-(2-(2,4-dichlorophenyl)ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-phenyl)-N,N-dimethyl-isobutyramide (186 mg). LCMS: $R_T = 2.44$ minutes, MS: 487, 489 (M+H).

Example 8:

(1-(6-(2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidin-3-yl)-acetic acid



10

Step 1: A solution of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (3 mmol), piperidine acetic acid ethyl ester (7.5 mmol) and K_2CO_3 (9 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 mL) is stirred overnight at 145°C. The reaction is cooled to room temperature, diluted with water (60 mL) and extracted twice with DCM. The aqueous layer is acidified slowly with 1N hydrochloric acid to pH 4 while stirring vigorously, and the stirring is continued for 1.5 hours. The formed precipitate is suction filtered and air dried to afford (1-(6-(2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester (1.42 g). LCMS: $R_T = 2.35$ minutes, MS: 467, 469 (M+H).

Step 2: Lithium hydroxide monohydrate (54 mg) is added to a stirred solution of (1-(6-(2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester (0.2 g) in MeOH/H₂O (10 mL, 9:1). The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. The reaction is diluted with water and volatiles are removed *in vacuo*. The aqueous residue is extracted once with Et₂O.

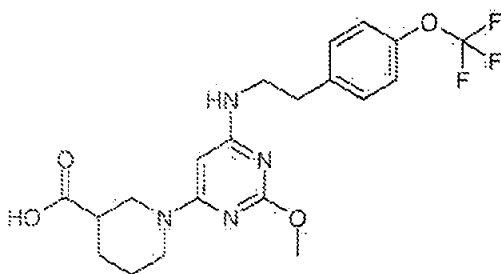
20

acidified (1N, HCl) to pH 4, and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layer is dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to afford 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-acetic acid (180 mg). LCMS: R_T = 2.08 minutes, MS: 439, 441 (M+H). IC₅₀ = 0.5 nM.

5

Example 9:

1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid



10

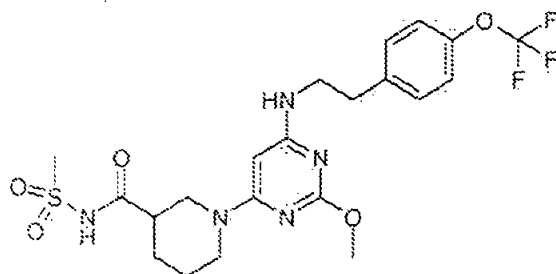
A solution of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-amine (1 g), nipecotic acid (0.93 g) and K₂CO₃ (1.19 g) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (10 mL) is stirred overnight at 145°C. The reaction is cooled to room temperature, diluted with water (60 mL) and extracted twice with dichloromethane. The aqueous layer is acidified slowly with 1N hydrochloric acid to pH 4 while stirring vigorously, and the stirring is continued for 1.5 hours. The formed precipitate is suction filtered and air dried to afford 1-[2-methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid as a powder (0.99 g). LCMS: R_T = 2.07 minutes, MS: 441 (M+H). IC₅₀ = 9 nM

15

Example 10:

N-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide

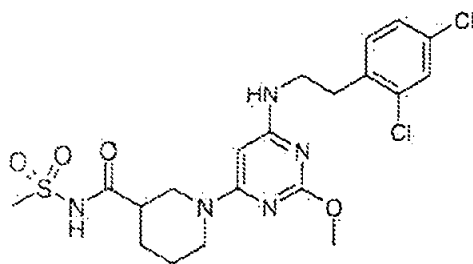
20



N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (68 mg) is added to a stirred ice cold solution of 1-[2-methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (150 mg), methanesulfonamide (48.6 mg) and 4-dimethylaminopyridine (50 mg) in dry DCM under N_2 . The ice bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight, while warming to room temperature. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1N HCl, brine and water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue is purified by chromatography (SiO_2 packed column), eluted with EtOAc / DCM to afford N-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide (65 mg). LCMS: R_T = 2.09 minutes, MS: 518 ($M+H$), IC_{50} = 22 nM.

Example 11:

(a) N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide

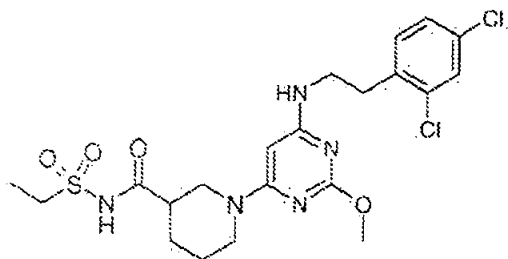


Step 1: In a tube is combined (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (200 mg), nipecotic acid (194 mg), K_2CO_3 (249 mg) and 1-methyl-2-pyrrolidinone (2.5 mL). The tube is sealed and heated to 140°C and stirred for 5 hours. The mixture is allowed to cool to ambient temperature, stand for 12 hours, diluted with water (20 mL) and acidified using 3M aqueous HCl. A precipitate forms and is collected by filtration and dried under high vacuum to afford 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-

ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (121 mg) as a solid. LCMS: R_f = 2.15 minutes, MS: 425 (M+H).

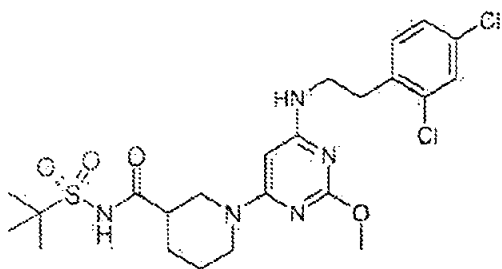
- Step 2: N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (71 mg) is added to a stirred ice-cold solution of 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (150 mg), methanesulfonamide (43.6 mg) and 4-dimethylaminopyridine (52 mg) in dry dichloromethane under N_2 . The ice bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1N HCl, brine and water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The crude is purified by chromatography (SiO_2 packed column), eluting with EtOAc / DCM to give N-(1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide (145 mg). LCMS: R_f = 1.88 minutes, MS: 502, 504 (M+H). IC_{50} = 1 nM.

- (b) Ethanesulfonic acid (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide



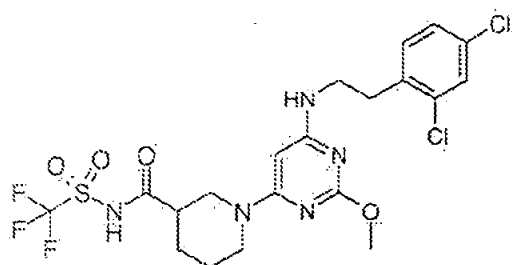
- By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting ethanesulfonamide for methanesulfonamide, there is prepared ethanesulfonic acid (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide (125 mg). LCMS: R_f = 2.12 minutes, MS: 516, 518 (M+H).

- (c) 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide



By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting *tert*-butylsulfonamide for methanesulfonamide, there is prepared 2-methyl-propane-2-sulfonic acid (1-(6-(2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carbonyl)-amide (132 mg). LCMS: $R_T = 2.2$ minutes, MS: 544, 546 (M+H).

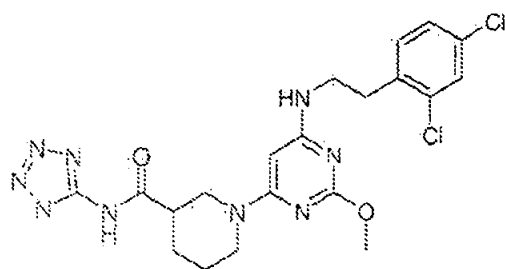
(d) N-(1-(6-(2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide



By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting trifluoromethyl sulfonamide for methanesulfonamide, there is prepared N-(1-(6-(2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide (257 mg). LCMS: $R_T = 2.3$ minutes, MS: 556, 558 (M+H). $IC_{50} = 18$ nM.

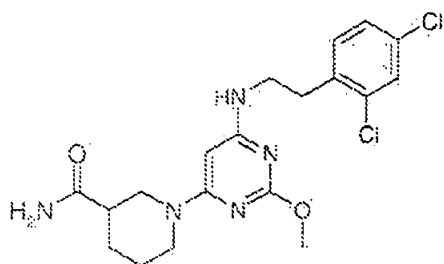
(e) 1-(6-(2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide

65.



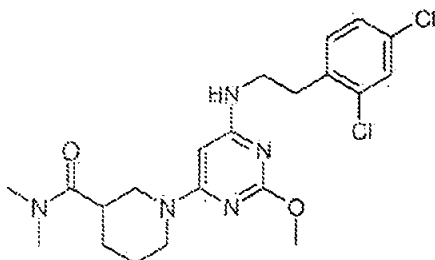
By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting 1H-tetrazol-5-ylamine for methanesulfonamide, there is prepared 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide (15 mg). LCMS: $R_T = 1.81$ minutes, MS: 492, 494 (M+H). $IC_{50} = 4.4$ nM.

(f) 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid amide

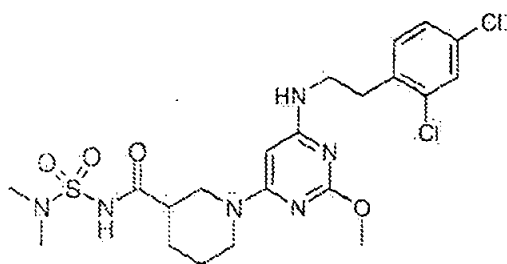


N-(3-dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.23 mmol) is added to a stirred ice cold solution of 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (0.22 mmol), ethanesulfonamide (0.23 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.22 mmol) in dry dichloromethane under N_2 . The ice bath is removed and the reaction mixture is stirred overnight at $60^\circ C$. The mixture is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in ethyl acetate, washed with 0.1N HCl, brine and water, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography (SiO_2 packed column), eluting with EtOAc/DCM to give 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid amide (75 mgs). LCMS: $R_T = 1.77$ minutes, MS: 424, 426 (M+H).

- (g) 1-(6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide

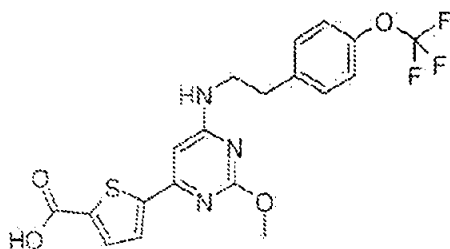


- 5 By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting dimethylamine for methanesulfonamide, there is prepared 1-(6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide (65 mg). LCMS: $R_T = 1.88$ minutes, MS: 452, 454 (M+H).
- 10 (h) N,N-Dimethylamide-2-sulfonic acid 1-(6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carboxamide



- 15 By proceeding in a similar manner as Example 11(a), step 2, but substituting N,N-dimethylsulfamide for methanesulfonamide, there is prepared N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid 1-(6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-piperidine-3-carboxamide (241 mgs). LCMS: $R_T = 2.5$ minutes, MS: 531, 533 (M+H). $IC_{50} = 14$ nM.

- 20 Example 12:
S-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-thiophene-2-carboxylic acid



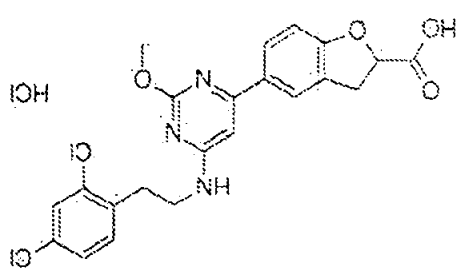
Step 1: 5-(Dihydroxyboryl)-2-thiophenecarboxylic acid (527 mg) and 2,2-dimethyl-propane-1,3-diol (361 mg) are stirred at room temperature in THF (10 mL) for 19 hours and concentrated *in vacuo* to afford 5:
 5 (5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-thiophene-2-carboxylic acid (748 mg) as a solid. LCMS: R_T = 1.15 minutes; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 13.15 (1H, s); 7.7 (1H, m); 7.45 (1H, m); 3.75 (4H, s); 0.95 (6H, s).

Step 2: A mixture of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethyl]-amine (267 mg), 5-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-thiophene-2-carboxylic acid (277 mg), cesium fluoride (351 mg), and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (71 mg) in water (1.6 mL) and ethylene glycol dimethyl ether (6.4 mL) is degassed with bubbling nitrogen for 5 minutes and is heated to 85°C for 16 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with water (150 mL) and brine (25 mL), and extracted two times with EtOAc (100 mL) and the extracts are concentrated *in vacuo*. The residue is subjected to
 15 flash column chromatography on silica (10 g) eluting with 0 to 5% MeOH in EtOAc. The resulting crystalline solid is triturated with DCM (5 mL) and ether (5 mL) and dried to afford 5: [2-methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylaminol-pyrimidin-4-yl]-thiophene-2-carboxylic acid (42 mg) as a solid. MS: 440; LCMS: R_T = 3.48 minutes; ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.7 (3H, m); 7.35 (2H, m); 7.25 (2H, m); 6.6 (1H, s); 3.85 (3H, s); 2.55 (2H, m); 1.9 (2H, t, $J=7\text{Hz}$). IC_{50} = 2 nM.

20

Example 13:

5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylaminol-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid hydrochloride



Step 1: To a solution of 2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (510 mg) in glacial acetic acid (4 mL) is added bromine (497 mg) dropwise. After 16 hours, the reaction is quenched with water (100 mL) and sodium bisulfite (1 g) and extracted twice with EtOAc (100 mL). The extracts are concentrated *in vacuo* and dried under high vacuum to afford 5-bromo-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (811 mg) as a solid. MS: 241 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 8.13.05 (1H, s), 7.4 (1H, s), 7.25 (1H, d), 6.8 (1H, m), 5.25 (1H, q), 3.55 (1H, dd), 3.25 (1H, m).

Step 2: A mixture of 5-bromo-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (0.74 g), bis(pinacolato)diboron (1.51 g), potassium acetate (1.47 g, 15 mmol), and PdCl₂(dppf)₂ (115 mg, 0.14 mmol) in

dimethylsulfoxide (10 mL) is degassed with bubbling nitrogen for 5 minutes. The mixture is heated to 90°C for 16 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with water (200 mL) and brine (25 mL), and filtered through Celite followed by water (200 mL) and EtOAc (200 mL). The filtrate is extracted twice with EtOAc (200 mL) and the extracts are concentrated *in vacuo*. The residue is subjected to flash column chromatography on silica (4 g) eluting with 80 to 100% EtOAc in heptane to afford 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (715 mg) as an oil. MS: 289 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO): 8.13.05 (1H, s), 7.5 (2H, m), 6.8 (1H, m), 5.2 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.3 (1H, m), 1.05 (12H, s).

Step 3: A mixture of (6-chloro-2-methoxy-pyrimidin-4-yl)-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine (212 mg), 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (124 mg), cesium carbonate (414 mg), and tetrakis(triphenylphosphine) palladium (49 mg) in water (1.2 mL) and ethylene glycol dimethyl ether (4.8 mL) is degassed with bubbling nitrogen for 5 minutes and is heated to 70°C for 64 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with water (150 mL) and brine (25 mL), and extracted two times with EtOAc (150 mL) and the extracts are concentrated *in vacuo*. The residue is subjected to flash column chromatography on silica (4 g) eluting with 0 to 25% MeOH in EtOAc to afford

5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid (80 mg) as an oil. MS: 460; LCMS: $R_T = 2.81$ minutes.

- Step 4: A portion of 5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid is subjected to flash column chromatography on silica (5 g) eluting with 0 to 25% MeOH in EtOAc. The product is dissolved in MeOH and treated with 0.5 M hydrogen chloride in MeOH and concentrated *in vacuo*. The product is dissolved in THF (3 mL) and ether (10 mL) is added. The precipitate is removed and dried to afford 5-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid hydrochloride (20 mg) as a solid. LCMS: $R_T =$
 10 2.79 minutes; MS: 460. $IC_{50} = 2$ nM.

PHARMACOLOGICAL TESTING

- The inhibitory effects of the compounds according to the invention are assessed in a human DP functional
 15 assay. A cAMP assay is employed using the human cell line LS174T, which expresses the endogenous DP receptor. The protocol is similar to that described previously (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Meesters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol*. 131(8):1537-45 (2000)).

20 Protocol for SPA cAMP Assay in Human LS174 T Cells

Materials

- PGD2 (Cayman Chemical Cat#12010)
- IBMX (Sigma Cat# 5879)
- 25 • cAMP SPA direct screening assay system (Amersham code RPA 559)
- 96-well cell plates (Wallac Cat# 1450-516)
- Wallac 1450 Microplate Trilux scintillation counter (PerkinElmer)
- Plate sealers
- Eppendorf tubes
- 30 • Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline (PBS) (Invitrogen Cat#14040-133)
- Distilled water
- Vortex
- Magnetic stirrer and stirrer bars

Reagent Preparation:

All reagents should be allowed to equilibrate to room temperature before reconstitution.

5

1X assay buffer

Transfer the contents of the bottle to a 500 mL graduated cylinder by repeated washing with distilled water. Adjust the final volume to 500 mL with distilled water and mix thoroughly.

10 Lysis reagent 1 & 2

Dissolve each of the lysis reagents 1 and 2 in 200 mL assay buffer respectively. Leave at room temperature for 20 minutes to dissolve.

SPA anti-rabbit beads15 Add 30 mL of lysis buffer 2 to the bottle. Gently shake the bottle for 5 minutes.Antiserum

Add 15 mL of lysis buffer 2 to each vial, and gently mix until the contents are completely dissolved.

20 Tracer (^{125} I-cAMP)

Add 14 mL lysis buffer 2 to each vial and gently mix until the contents are completely dissolved.

Preparation of immunoreagent.

- 25
- 1) Add equal volumes of tracer, antiserum and SPA anti-rabbit reagent to a bottle, ensuring that a sufficient volume of this mixture is prepared for the desired number of wells (150 μ L/well).
 - 2) Mix thoroughly.
 - 3) This immunoreagent solution should be freshly prepared before each assay and not re-used.

Standard

- 30
- 1) Add 1 mL lysis buffer 1 and gently mix until contents are completely dissolved.
 - 2) The final solution contains cAMP at a concentration of 512 pmol/mL.
 - 3) Label 7 polypropylene or polystyrene tubes, 0.2 pmol, 0.4 pmol, 0.8 pmol, 1.6 pmol, 3.2 pmol, 6.4 pmol and 12.8 pmol.

Fill the plate with 45 μ L of DMSO except column 7 is filled with 28 μ L DMSO. Pipette column 1 thoroughly, and transfer 12 μ L into column 7 parallel. Perform 1:10 serial dilution from column 1 to column 6 and from column 7 to column 11 by transfer 5 μ L to 45 μ L DMSO to make following concentrations:

5

First plate	Final concentration
Column 12	0
Column 11	0.03 μ M
Column 10	0.3 μ M
Column 9	3 μ M
Column 8	0.03 mM
Column 7	0.3 mM
Column 6	0.01 μ M
Column 5	0.1 μ M
Column 4	1 μ M
Column 3	0.01 mM
Column 2	0.1 mM
Column 1	1 mM

Fill a new 96-well plate with 247.5 μ L of compound dilution buffer. Transfer 2.5 μ L of serially-diluted compounds from above plate to the new plate (1:100 dilution) as following:

First plate	Second plate	Final concentration
Column 12	Column 1	0
Column 6	Column 2	0.1 nM
Column 11	Column 3	0.3 nM
Column 5	Column 4	1 nM
Column 10	Column 5	3 nM
Column 4	Column 6	0.01 μ M
Column 9	Column 7	0.03 μ M
Column 3	Column 8	0.1 μ M
Column 8	Column 9	0.3 μ M
Column 2	Column 10	1 μ M
Column 7	Column 11	3 μ M
Column 1	Column 12	10 μ M

Cell Growth

1. LS174 T are always grown in MEM (ATCC Cat# 30-2003), 10% FBS (ATCC Cat# 30-2020) and additional 2 mM L-glutamine, at 37°C and 5% CO₂.
2. Warm 0.05% Trypsin and Versine (Invitrogen Cat# 25300-054) at 37°C water bath.
3. Remove growth medium from cells. Cells in T165 flask are washed twice with 4 mL Trypsin followed by incubation at 37°C and 5% CO₂ for 3 minutes.
4. Add 10 mL of medium and pipette thoroughly to separate the cells and count the cells.
5. Bring the cell density to 2.25×10^5 cells/ml and seed 200 μ L cells/well (45,000 cells/well) in 96-well plates 1 day before the assay.

Assay Procedure

15 Day 1

Seed 45,000 cells/well in 200 μ L medium in 96-well plates. Incubate the cell plate at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity overnight.

Day 2

1. Perform compound dilution.
2. Prepare assay buffer, lysis buffer 1 & 2, PGD₂ and standard.
3. Aspirate media from the cells and add 100 μ L of compound solution using Zymark
5 Sciclone-ALH/FD protocol cAMP DP.
4. Incubate the cells at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity for 15 minutes.
5. Add 5 μ L of 300 nM PGD₂ (20X 15 nM final concentration) into each well using Zymark
protocol cAMP DP PGD₂, and incubate the cells at 37°C, 5% CO₂ and 95% humidity for
additional 15 minutes.
- 10 6. Aspirate media from the cells and add 50 μ L of lysis buffer 1 using Zymark protocol
cAMP DP lysis, and incubate at room temperature with shaking for 30 minutes.
7. Add 150 μ L immunoreagent to all wells (a total volume of 200 μ L/well).
8. Seal the plates and shake for 2 minutes, put into the chamber of the Wallac microtitre
plate & scintillation counter for 16 hours.

Day 3

Count the amount of [¹²⁵I] cAMP for 2 minutes in 1450 Trilux scintillation counter.

Data Processing

- 20 Set up standard curve of cAMP versus CPM.

Table 1. Typical assay data for standard

cAMP (pmol/mL)	CPM		Average CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

7S

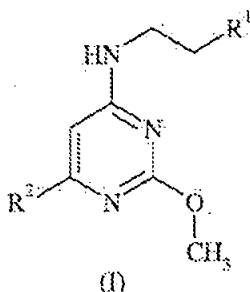
The cAMP concentrations (pmol/mL) of unknown samples are calculated from a standard curve of cAMP versus CPM. % inhibition is calculated using the following formula:

$$\% \text{ inhibition} = \frac{(\text{pmol of control} - \text{pmol of sample}) \times 100}{\text{pmol of control (cells + PGD2 only)}}$$

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

We claim:

1. A compound of formula (I):



wherein:

R^1 is 2,4-dichloro-phenyl or 4-trifluoromethoxy-phenyl, and

when R^1 is 2,4-dichloro-phenyl, then R^2 is 3-carboxy-pyrrolidinyl, 3,5-di-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-

10 phenyl, 3-amino-piperidin-1-yl, 4-amino-piperidin-1-yl, 4-acetamide-piperidin-1-yl, 1-methyl-2-carboxy-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 3-(1-*tert*-butylsulfonylamino-carbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-dimethylaminosulfonylamino-carbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-thiomorpholin-4-yl-carbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-aminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-(1-dimethylamino-carbonyl-1-methyl-ethyl)-phenyl, 3-carboxymethyl-piperidin-1-yl, 3-methylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-ethylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-*tert*-butylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-trifluoromethylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 3-[(1H-tetrazol-5-yl)-amino-carbonyl]-piperidin-1-yl, 3-aminocarbonyl-piperidin-1-yl, 3-dimethylaminocarbonyl-piperidin-1-yl, 3-dimethylaminosulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, or 2-carboxy-2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, and

20 when R^1 is 4-trifluoromethoxy-phenyl, then R^2 is 3-(1-methyl-1-carboxy-ethyl)-piperidinyl, 3-carboxy-piperidinyl, 3-methylsulfonylamino-carbonyl-piperidin-1-yl, 5-carboxy-thiophen-2-yl,

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

25 2. The compound according to claim 1, which is

1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid,
2-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-2-methyl-propionic acid,

- 2-[3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol,
 [6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
 [6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
 5 N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-acetamide,
 5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid,
 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
 10 N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl-propan-1-one,
 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-isobutyramide,
 15 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-N,N-dimethyl-isobutyramide,
 (1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-acetic acid,
 1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid,
 20 N-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
 N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
 Ethanesulfonic acid (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide,
 25 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid (1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-amide,
 N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide,
 30 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide,
 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid amide,

- 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide,
 N,N-Dimethylamide-2-sulfonic acid 1-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxamide,
- 5 5-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-thiophene-2-carboxylic acid, or
 5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid,
- 10 3. The compound or the ester prodrug according to claim 1, which is
 1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 2-[1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-propionic acid,
 2-[3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenyl]-propan-2-ol,
- 15 [6-(3-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
 [6-(4-Amino-piperidin-1-yl)-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethyl]-amine,
 N-(1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl)-acetamide,
 5-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid,
- 20 2-Methyl-propano-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
 N,N-dimethylamide-2-sulfonic acid [2-(3-[6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-propionyl]-amide,
- 25 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-2-methyl-1-thiomorpholin-4-yl)-propan-1-one,
 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-isobutyramide,
 2-(3-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-phenyl)-N,N-dimethyl-isobutyramide,
- 30 (1-[6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl]-piperidin-3-yl)-acetic acid,
 1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxylic acid,
 N-(1-[2-Methoxy-6-[2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-pyrimidin-4-yl]-piperidine-3-carboxyl)-methanesulfonamide,

- 5-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-1-methyl-2,3-dihydro-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl ester,
 (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidin-3-yl)-acetic acid ethyl ester,
- 5 N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-methanesulfonamide,
 Ethanesulfonic acid (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-amide,
 2-Methyl-propane-2-sulfonic acid (1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-amide,
- 10 N-(1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carbonyl)-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide,
 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid (1H-tetrazol-5-yl)-amide,
- 15 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid amide,
 1-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide,
 N,N-Dimethylamide-2-sulfonic acid 1-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-piperidine-3-carboxamide,
- 20 5-[2-Methoxy-6-{2-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino}-pyrimidin-4-yl]-thiophene-2-carboxylic acid, or
 5-{6-[2-(2,4-Dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-benzofuran-2-carboxylic acid,
- 25 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof.
4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, in
 30 admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.
5. A method for treating an allergic disease, systemic mastocytosis, a disorder accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, a diseases accompanied by itch, a disease which is generated secondarily as a result of behavior

80

accompanied by itch, inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, or ulcerative colitis, in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug.

6. The method according to claim 5, wherein the a disease which is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch is cataract, retinal detachment, inflammation, infection or sleeping disorder.

10 7. The method according to claim 5, wherein the allergic disease is allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma or food allergy.

15 8. The method according to claim 5, wherein the disease accompanied by itch is atopic dermatitis or urticaria.

9. The method according to claim 5, wherein the disease that is generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch is cataract, retinal detachment, inflammation, infection or sleeping disorder.

20 10. The method according to claim 5, which is for treating bronchial asthma.

11. The method according to claim 5, which is for treating allergic rhinitis.

12. The method according to claim 5, which is for treating allergic dermatitis.

25 13. The method according to claim 5, which is for treating allergic conjunctivitis.

14. The method according to claim 5, which is for treating chronic obstructive pulmonary disease.

30 15. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of the compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, and a compound selected from the group consisting of an antihistamine, a leukotriene antagonist, a beta agonist,

a PDE4 inhibitor, a TP antagonist and a CrTh2 antagonist, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier.

16. The pharmaceutical composition according to claim 15, wherein the antihistamine is fexofenadine,
5 loratadine or cetirizine, the leukotriene antagonist is montelukast or zafirlukast, the beta agonist is
albuterol, salbutamol or terbutaline, the PDE4 inhibitor is roflumilast or cilomilast, the TP antagonist is
Ramatroban, and the CrTh2 antagonist is Ramatroban.

COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUSTITUIDOS-4-MONOSUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de amino-pirimidina 2,6-sustituidos-4-monosustituidos, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados de enfermedad capaces de modularse por la inhibición del receptor de prostaglandina D2.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha demostrado que la exposición local a alergenos 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 el

15

aumento de la permeabilidad vascular en la conjuntiva y en la piel, el aumento de la resistencia de las vías respiratorias nasales, el estrechamiento de las vías respiratorias y la infiltración de eosinófilos en la conjuntiva y en la tráquea.

20

PGD2 es el producto principal de la reacción catalizada por la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico producido por los mastocitos tras una exposición inmunológica [Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. Los mastocitos activados, una fuente importante de PGD2, son uno de los

25

participantes clave en la creación de la respuesta alérgica en estados tales como asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica y otras enfermedades [Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin Exp Allergy* **33**, 550-556, 2003].

30

Muchas de las acciones de la PGD2 están mediadas por su acción sobre el receptor de prostaglandina de tipo D (“DP”), un receptor acoplado a la proteína G expresado en el epitelio y en el músculo liso.

35

En el asma, desde hace mucho tiempo se ha reconocido que el epitelio respiratorio es una fuente clave de citoquinas inflamatorias y quimioquinas que dirigen la progresión de la

- enfermedad [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a Key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma, *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]. En un modelo experimental murino de asma, el receptor DP está muy regulado positivamente en el epitelio de las vías respiratorias tras la
- 5 exposición a antígenos [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]. En ratones knockout que carecen del receptor DP, hay una notable reducción de la hiperactividad de las vías respiratorias y la
- 10 inflamación crónica [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma, *Science* **287**, 2013-2017, 2000]; dos de las características cardinales del asma humana.
- 15 También se piensa que el receptor DP está implicado en la rinitis alérgica humana, una enfermedad alérgica frecuente que se caracteriza por los síntomas de estornudos, picores, rinorrea y congestión nasal. La administración local de PGD2 en la nariz produce un aumento dependiente de la dosis de la congestión nasal [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP,
- 20 Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy, *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1) 924-35,1990].
- Se ha demostrado que los antagonistas del receptor DP reducen la inflamación de las vías
- 25 respiratorias en un modelo de asma experimental de cobaya [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]. Por lo tanto, la PGD2 parece actuar sobre el receptor DP y juega un papel importante en la provocación de ciertas características clave del asma alérgica.
- 30 Se ha demostrado que los antagonistas de DP son eficaces para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica en múltiples especies y, más específicamente, se ha demostrado que inhiben la congestión nasal inducida por antígenos, el síntoma más patente de la rinitis alérgica [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J. Lachance, N., Roy, B.,
- 35 Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig

models of allergic rhinitis, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003; y Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001].

5

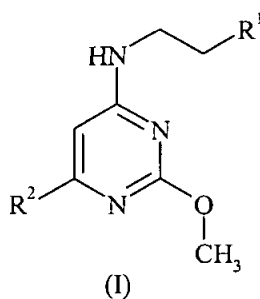
Los antagonistas de DP también son eficaces en modelos experimentales de conjuntivitis alérgica y dermatitis alérgica [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751, *J Pharmacol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

10

15

SUMARIO DE LA INVENCION

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



20

en la que:

R¹ es 2,4-dicloro-fenilo o 4-trifluorometoxi-fenilo, y

cuando R¹ es 2,4-dicloro-fenilo, entonces R² es 3-carboxi-pirrolidinilo, 3,5-di-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-acetamida-piperidin-1-ilo, 1-metil-2-carboxi-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 3-(1-*terc*-butilsulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-tiomorfolin-4-ilcarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-aminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-carboximetil-piperidin-1-ilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-etilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-

25

30

ilo, 3-*terc*-butilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-
trifluorometilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-[(1H-tetrazol-5-il)-
aminocarbonil]-piperidin-1-ilo, 3-aminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-
dimetilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-pieridin-
5 1-ilo o 2-carboxi-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, y
cuando R¹ es 4-trifluorometoxi-fenilo, entonces R² es 3-(1-metil-1-carboxi-etil)-piperidinilo,
3-carboxi-piperidinilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 5-carboxi-
tiofen-2-ilo,
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
solvato del profármaco.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una
cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la invención, o
15 una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, un profármaco
farmacéuticamente aceptable de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato
o solvato del profármaco, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar a un paciente que padece un
20 trastorno mediado por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, una enfermedad alérgica (tal
como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia
alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación de mastocitos,
choque anafiláctico, brococonstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades
acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como
25 cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se
generan secundariamente como resultado del comportamiento que acompaña al picor (tal
como rascarse o golpearse), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión
por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis,
colitis ulcerosa y similares por medio de la administración a dicho paciente de una cantidad
30 farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal
farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco
farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o
solvato del profármaco.

35 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Definición de los Términos

Como se han usado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debería entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

5

La expresión "compuestos de la presente invención", y expresiones equivalentes, pretende incluir compuestos de fórmula (I) como se describe en este documento, donde dicha expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, los solvatos, por ejemplo, hidratos, los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de los profármacos cuando el contexto lo permita. De forma similar, la referencia a intermedios, tanto si se reivindican como si no, pretende incluir sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

15

El término "paciente" incluye los seres humanos y otros mamíferos.

20

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

25

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz del compuesto o compuestos de acuerdo con la presente invención que produce el efecto terapéutico deseado descrito en este documento, tal como efecto de alivio de la alergia o efecto de alivio de la inflamación.

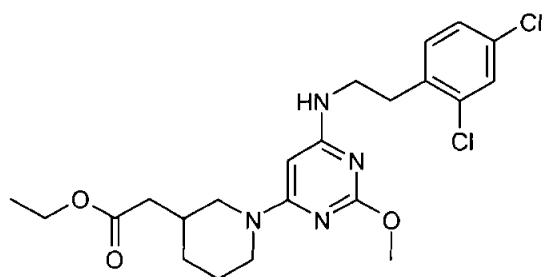
30

La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento se refiere a aquellos profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de pacientes con toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaces para el uso deseado de los compuestos de la invención.

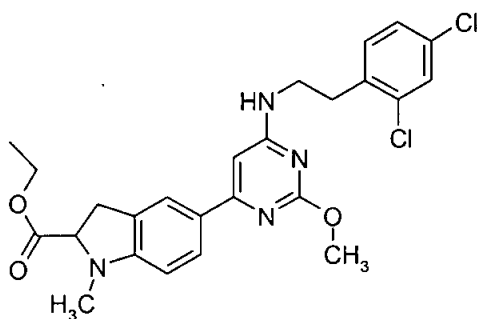
35

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto parental de la presente invención, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Los grupos funcionales que pueden transformarse rápidamente, por escisión metabólica, forman *in vivo* una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Incluyen, pero sin limitación grupos tales como alcanóilo (tales como acetilo,

- propanoílo, butanoílo y similares), aroílo no sustituido y sustituido (tales como benzoílo y benzoílo sustituido), alcóxicarbonilo (tales como etóxicarbonilo), trialkilsililo (tales como trimetilo y trietilsililo) y monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo). Gracias a la facilidad con la que los grupos escindibles metabólicamente de los
- 5 compuestos de esta invención se escinden *in vivo*, los compuestos que soportan tales grupos actúan como profármacos. Los compuestos que soportan los grupos escindibles metabólicamente tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como resultado de la mayor solubilidad y/o velocidad de absorción otorgada por el compuesto parental en virtud de la presencia del grupo metabólicamente escindible. Una
- 10 discusión minuciosa se proporciona en Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology; K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bandaged, ed., Capítulo 5; "Design and Applications of Prodrugs" 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem.
- 15 Pharm. Bull., N. Nakeya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series and Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, que se incorporan en este documento como referencia.
- 20 La expresión "profármaco de éster" se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de la invención. Por ejemplo, un éster de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Como alternativa, un éster de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxi puede ser convertible por
- 25 hidrólisis *in vivo* en la molécula parental. Son ejemplos de profármacos de ésteres:



- 30 Éster etílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético; y



Éster etílico del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico.

Los ésteres adecuados de compuestos de la invención que contienen un grupo hidroxilo son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-β-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-para-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, para-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los ésteres adecuados de los compuestos de la invención que contienen un grupo carboxilo son, por ejemplo, los descritos por F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, página 379.

Una clase especialmente útil de ésteres de compuestos de la invención que contienen un grupo hidroxilo puede formarse a partir de restos ácidos seleccionados entre los descritos por Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507, e incluyen (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos y/o interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, por ejemplo, un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, por ejemplo, 3- o 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física incluye un enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más de las moléculas de disolvente se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. El término

"solvato" incluye tanto los solvatos aislables como los de fase de solución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

Algunos de los compuestos de la presente invención son de carácter básico, y los compuestos de este tipo son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las sales de adición de ácidos son una forma más conveniente para su utilización; y, en la práctica, el uso de la forma salina equivale, de forma inherente, al uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen, preferiblemente, aquellos que cuando se combinan con la base libre, producen sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones no son tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes a la base libre no se ven alterados por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. A pesar de que se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos de carácter básico, todas las sales de adición de ácido son útiles como fuentes de la forma de base libre, incluso si la sal particular, *per se*, se desea sólo como un producto intermedio, tal como, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación y de identificación, o cuando se utiliza como producto intermedio para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procesos de intercambio de iones. En particular, las sales de adición de ácidos pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen las derivadas de ácidos minerales y de ácidos orgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen las sales hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, quinatos, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactiobionato, sulfamates, malonatos, salicilatos, propionatos, metileno-bis- β -hidroxinaftoatos, genticatos, isetionatos, di-*para*-toluoltartratos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, 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.

Cuando el compuesto de la invención se sustituye con un resto ácido, pueden formarse sales de adición de bases y son simplemente una forma de uso más conveniente; en la práctica, el

uso de la forma de sal intrínsecamente se suma a la forma de ácido libre. Las bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de bases incluyen preferiblemente las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos cationes son no tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes de la base libre no se vean afectados por los efectos secundarios atribuidos a los cationes. Las sales de adición de bases también pueden prepararse haciendo reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de ácido con una base inorgánica u orgánica adecuada derivada de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de bases 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. Se prefieren las sales de sodio y 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, hidróxido de cinc y similares. Las sales de adición de bases de aminas adecuadas se preparan a partir de aminas que tienen suficiente basicidad para formar una sal estable y preferiblemente incluyen las aminas que se usan frecuentemente en la química médica por su baja toxicidad y aceptabilidad para el uso médico. Amonio, etilendiamina, N-metil-glucamina, lisina, arginina, 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.

Además de ser útiles por si mismos como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención son útiles para el propósito de purificar los compuestos, por ejemplo explotando las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos de partida, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas muy conocidas por los expertos en la técnica.

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 mostrar isomería geométrica. Debe apreciarse que la presente invención

incluye isómeros geométricos individuales, estereoisómeros y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de la invención 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
 5 recristalización o se preparan de forma separada a partir de los isómeros apropiados de sus intermedios. Además, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de la invención, la presente invención pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

10 Realizaciones Particulares de la Invención

Una realización particular de la invención es un compuesto de fórmula (I), que es

- Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico,
- 15 Ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico,
 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
 [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 20 [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida,
 Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
 25 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
 30 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
 Ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-
 35 acético,

- Ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- 5 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico,
- (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
- 10 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,
- (1H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 15 Amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- Dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida
- 20 del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
- Ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, o
- Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.
- Otra realización particular de la invención es el compuesto de fórmula (I) o un profármaco de éster del mismo, que es
- 30 Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico,
- Ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico,

- 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
 [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 5 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida,
 Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-
 10 amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-
 amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
 15 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
 Ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
 20 Ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
 N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
 Éster etílico del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
 25 Éster etílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
 30 (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico,
 (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-
 35 C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

- (1H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- Amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 5 Dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
- Ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-
- 10 carboxílico, o
- Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato.
- 15 Los compuestos de la presente invención y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran de acuerdo con las normas de nomenclatura de la IUPAC donde los grupos característicos tienen prioridad decreciente de mención según el grupo del principio que se indica a continuación: ácidos, ésteres, amidas, etc. Sin embargo, se entiende que, para un compuesto particular indicado tanto por una fórmula estructural como por un
- 20 nombre de la nomenclatura, si la fórmula estructural y el nombre de la nomenclatura son inconsistentes entre sí, la fórmula estructural tiene preferencia sobre el nombre de la nomenclatura.
- Los compuestos de la invención muestran actividad antagonista del receptor de prostaglandina D2 y son útiles como agentes de actuación farmacológica. Por consiguiente,
- 25 se incorporan en composiciones farmacéuticas y se usan para el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos.
- Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son antagonistas del receptor de la prostaglandina D2 de acuerdo con ensayos descritos en la bibliografía y descritos en la
- 30 sección de ensayos farmacológicos presentada más adelante, y se cree que los resultados de estos ensayos se correlacionan con la actividad farmacológica en los seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para
- 35 uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a enfermedades que pueden

mejorar por medio de la administración de un antagonista de la PGD2. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos mediados por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y
5 alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos acompañados por activación de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan secundariamente como resultado del comportamiento
10 que acompaña al picor (tales como rascarse y golpearse), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, colitis ulcerosa y similares.

Los compuestos de la presente invención además son útiles en tratamientos que implican una
15 terapia de asociación con:

- (i) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y citirizina, para el tratamiento de la rinitis alérgica;
- (ii) antagonistas de leucotrieno, tales como montelukast y zafirlukast, para el tratamiento de rinitis alérgica, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc. - véanse
20 específicamente las reivindicaciones en el documento WO 01/78697 A2;
- (iii) agonistas beta, tales como albuterol, salbuterol y terbutalina, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc;
- (iv) antihistamínicos, tales como fexofenadina, loratadina y citirizina, para el tratamiento del
25 asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc;
- (v) Inhibidores de PDE4 (fosfodiesterasa 4), tales como roflumilast y cilomilast, para el tratamiento del asma, COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.; o
- (vi) con antagonistas de TP (receptor del tromboxano A2) o CrTh2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th2), tales como Ramatrobran (BAY-u3405),
30 para el tratamiento de COPD, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, etc.

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

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

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un
5 paciente humano o animal que padece o es propenso a padecer afecciones que pueden
mejorar por medio de la administración de un antagonista del receptor de la prostaglandina
D2, por ejemplo, las afecciones descritas anteriormente en este documento, que comprende
administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o de una
composición que contiene un compuesto de la invención. La expresión "cantidad eficaz"
10 pretende describir una cantidad del compuesto de la presente invención eficaz como
antagonista del receptor de la prostaglandina D2 y, de esta manera, produce el efecto
terapéutico deseado.

Debe entenderse que la referencia a tratamiento en este documento incluye la terapia
15 profiláctica así como el tratamiento de las afecciones establecidas.

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

20

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

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

Un aspecto particular de la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención para ser administrado en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden compuestos de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un componente seleccionado 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 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 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 agentes isotónicos ejemplares incluyen azúcares, cloruro sódico, y similares.

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.

Los ejemplos de diluyentes, disolventes, vehículos, agentes solubilizantes, emulsionantes y estabilizadores de emulsión incluyen agua, cloroformo, sacarosa, etanol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, benzoato de bencilo, polioles, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerol,

- polietilenglicoles, dimetilformamida, Tween® 60, Span® 60, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceites vegetales (tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y similares, o mezclas adecuadas de estas sustancias.

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

10

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

Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

15

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.

- 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 una, una cantidad predeterminada del ingrediente activo o como un polvo o granulado; como una forma de dosificación líquida tal como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o como una emulsión líquida de agua en aceite o de aceite en agua. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

25

- La expresión "forma farmacéutica sólida" se refiere a 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 farmacéuticas sólidas, el compuesto de la invención se mezcla con al menos un excipiente (o vehículo) inerte habitual tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico o (a) cargas o diluyentes, tales como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, tales como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes tales

35

como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio, (e) agentes para retrasar la disolución, tales como por ejemplo parafina, (f) aceleradores de la absorción, tales como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, tales como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, tales como por ejemplo, caolín y bentonita, (i) lubricantes, tales como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, (j) agentes opacificadores, (k) agentes tamponantes y agentes que liberan el compuesto o compuestos de la invención en una cierta parte del tracto intestinal de una manera retardada.

10

Un comprimido puede prepararse por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse por compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma fluida tal como en forma de polvo o de gránulos, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o de dispersión. 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 para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en su interior.

15

20

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.

25

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

30

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

La expresión "forma farmacéutica líquida" se refiere a que la dosis de compuesto activo a
5 administrar al paciente está en forma líquida, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica se refieren a formulaciones que están en una forma adecuada para ser administradas a un paciente por vía
15 tópica. 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
20 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
25 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.

30 La fase oleosa de la composición farmacéutica en emulsión puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra manera como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con
35 una grasa como 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 estabilizantes constituyen la cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la base de pomada emulsionante que constituye 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 tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas deseablemente pueden incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas.

10

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

15

20

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal o vaginal significa 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 forma preferida 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.

25

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

35

compatibles tales como solución de Hank o solución de Ringer. Además, las composiciones pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También se incluyen las formas liofilizadas. Las formulaciones son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, o soluciones para inyección acuosas y no acuosas, que pueden
5 contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que las formulaciones sean isotónicas y tengan un pH ajustado convenientemente con la sangre del receptor deseado.

Una composición farmacéutica de la presente invención adecuada para administración nasal
10 o por inhalación significa las composiciones que están en una forma adecuada para ser administradas por vía nasal o por inhalación a un paciente. La composición puede contener un vehículo, en forma de polvo, que tenga un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partículas en un intervalo comprendido entre 20 y 500 micrómetros en incrementos de 5 micrómetros tales como 30
15 micrómetros, 35 micrómetros, etc.). Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración, por ejemplo, como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las composiciones adecuadas para la administración en aerosol pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales, y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos. Los inhaladores con
20 medidor de dosis son útiles para administrar las composiciones de acuerdo con la invención para una terapia de inhalación.

Los niveles de dosificación reales del ingrediente activo o ingredientes activos en las composiciones de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de ingrediente
25 activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración al paciente concretos. Un nivel de dosificación seleccionado para cualquier paciente concreto, por tanto, depende de una diversidad de factores, incluyendo el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento, la etiología y gravedad de la enfermedad, el estado, peso, sexo, dieta y edad del
30 paciente, el tipo y potencia de cada ingrediente activo, las velocidades de absorción, metabolismo y/o excreción y otros factores.

La dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente
35 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y preferiblemente de 0,01 a 10

- mg/kg/día. Por ejemplo, en un adulto, las dosis son generalmente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, mg/kg de peso corporal por día mediante inhalación, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferentemente de 0,1 a 70, más especialmente de 0,5 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración oral, y desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50, preferentemente de 0,01 a 10, mg/kg de peso corporal por día mediante administración intravenosa. El porcentaje de ingrediente activo en una composición puede variarse, aunque debería constituir una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o tales submúltiplos de las mismas como puedan usarse para constituir la dosis 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 mayor o menor y pueden considerarse adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. 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.
- 20 Las formulaciones pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, moldeando el producto.
- 25 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.
- 30 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
- 35

bibliografía, por ejemplo, los descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

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

Las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de las sales por aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos parentales de la invención se pueden regenerar a partir de sus sales de adición de ácidos por tratamiento con un álcali, p. ej. solución acuosa de bicarbonato sódico o solución acuosa de amoníaco.

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

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

De acuerdo con una característica adicional de la invención, pueden prepararse sales de adición de bases de los compuestos de esta invención por reacción del ácido libre con la base apropiada mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales por adición de bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo el ácido libre en agua o solución alcohólica acuosa u otros disolventes adecuados que contienen

la base apropiada y aislando la sal al evaporar la solución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se puede obtener por concentración de la solución.

- 5 Los materiales de partida e intermedios pueden prepararse por los métodos descritos en la presente memoria descriptiva o por adaptación de métodos conocidos.

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

Los experimentos de Cromatografía Líquida a Alta Presión - Espectrometría de Masas
15 (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones de masas asociados se realizan usando uno de los siguientes métodos.

Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método es ionización por electronebulización positiva, explorando la masa m/z de
20 100 a 1000. La cromatografía líquida se realiza en una Bomba Binaria y Desgasificador de la Serie Hewlett Packard 1100; fase estacionaria: columna Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4,0 mm, fase móvil: A = ácido fórmico al 0,1% (FA) en agua, B = FA al 0,1% en MeCN. Volumen de inyección 5 μ l por CTC Analytical PAL System. El caudal es 1 ml/minuto. El gradiente es 10% de B a 90% de B en 3 minutos y 90% de B a 100% de B en
25 2 minutos. Los detectores auxiliares son: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y la temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bar.

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

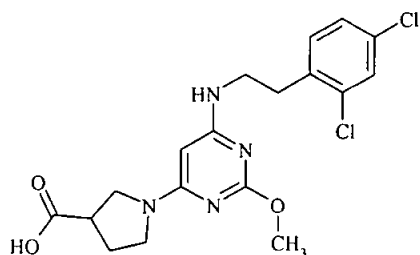
Como se usan en los ejemplos y preparaciones que siguen, así como en el resto de la
35 solicitud, los términos usados en ellos tendrán los significados indicados: "kg" se refiere a

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 centígrados, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión, "pe" o "p.e." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ ml, "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; "c" = cuádruplete; "m" = múltiplete, "dd" = doblete de dobletes; "a" = ancho, "LC" = cromatografía líquida, "MS" = espectrografía de masas, "ESI/MS" = ionización por electronebulización/espectrografía de masas, "T_R" = tiempo de retención, "M" = ion molecular, "PSI" = libras por pulgada cuadrada, "DMSO" = dimetilsulfóxido, "DMF" = N,N-dimetilformamida, "CDI" = 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH₂Cl₂" = diclorometano, "HCl" = ácido clorhídrico, "SPA" = Ensayo de Proximidad por Escintilación, "ATTC" = American Type Culture Collection, "FBS" = Suero Bovino Fetal, "MEM" = Medio Esencial Mínimo, "CPM" = Cuentas Por Minuto, "EtOAc" = acetato de etilo, "PBS" = Solución Salina Tamponada con Fosfato, "TMD" = dominio de transmembrana, "IBMX" = 3-isobutil-1-metilxantina, "cAMP" = monofosfato de adenosina cíclica, "IUPAC" = International Union of Pure and Applied Chemistry, "MHz" = megahertzios, "PEG" = polietilenglicol, "MeOH" = metanol, "N" = normalidad, "THF" = tetrahidrofurano, "h" = horas, "min" = minuto(s), "MeNH₂" = metilamina, "N₂" = gas nitrógeno, "O.D." = diámetro exterior, "MeCN" o "CH₃CN" = acetonitrilo, "Et₂O" = éter etílico, "LC Prep." = cromatografía líquida "ultrarrápida" preparativa, "SPE" = extracción de fase sólida, "K₂CO₃" = carbonato potásico, "Na₂CO₃" = carbonato sódico, "pmol" = picomolar, "heptano" = n-heptano, "HMBA-AM" resina = ácido 4-hidroximetilbenzoico amino metil resina, "PdCl₂(dppf)₂" = complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y DCM, "~" = aproximadamente, y "Cl₅₀" = concentración del compuesto que produce 50% de inhibición en el ensayo de SPA cAMP en células T LS174 humanas.

EJEMPLOS

35 Ejemplo 1:

Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico



5

Etapa 1: Una solución de 4,6-dicloro-2-metoxipirimidina (0,7 g), 2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamina (0,74 g) y Na_2CO_3 (0,88 g) en EtOH (25 ml) se calienta a 80°C durante 3 horas y se vierte en agua (400 ml). El sólido resultante se filtra y se seca al aire para proporcionar (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina.

10

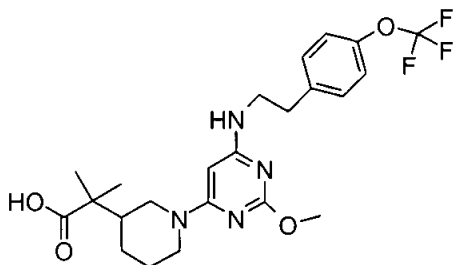
Etapa 2: En un tubo se combinan (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (300 mg), hidrocloreuro del ácido 3-pirrolidinacarboxílico (341 mg), K_2CO_3 (373 mg) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml). El tubo se cierra herméticamente, se calienta a 140°C y se agita durante 16 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua (60 ml), se acidifica usando HCl 3 M y se extrae tres veces con acetato de etilo (60 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con MeOH al 0 a 20% en diclorometano para dar ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico (190 mg) en forma de un sólido. LCMS $T_R = 2,22$ minutos, MS: 411 (M+H). ^1H RMN [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7,57 (1H, s), 7,36 (2H, s), 6,77 (1H, s), 5,01 (1H, s), 3,72 (3H, s), 3,5 (6H, m), 3,12 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,09 (2H, m). $\text{CI}_{50} = 9$ nM.

20

Ejemplo 2:

Ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico

25



Etapa 1: Una mezcla de éster etílico del ácido pirid-3-ilacético (12,6 g) y rodio sobre
 alúmina (12,6 g) en etanol (200 ml) se pone en un agitador Parr a 60°C y a 413,68 kPa (60
 5 psi) durante 16 horas. La suspensión se filtra a través de una capa de Celite. La capa se lava
 con etanol, el filtrado se concentra hasta un volumen de aproximadamente 50 ml y se añade
 agua (600 ml). La solución se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada
 se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío. El residuo se disuelve
 en THF (150 ml) y se añade trietilamina (10,7 ml). La solución se enfría a 0°C y se añade
 10 gota a gota clorofornio de bencilo (11 ml). La solución se agita a 0°C durante dos horas.
 La solución se concentra hasta un volumen de aproximadamente 50 ml y se añade agua (600
 ml). La solución se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lava con
 salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío para producir éster bencílico del
ácido 3-etoxicarbonilmetil-piperidina-1-carboxílico (21,5 g), que se usa para la siguiente
 15 etapa sin purificación adicional. MS: 306 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,3 (m,
 5H); 5,05 (s, 2H); 3,8-4,1 (m, 4H); 2,5-2,6 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 4H).

Etapa 2: A una suspensión 1 M de *terc*-butóxido potásico en THF (200 ml) a -78°C se le
 añade gota a gota una solución de éster bencílico del ácido 3-etoxicarbonil-metil-piperidina-
 20 1-carboxílico (21,5 g) en THF (25 ml) durante diez minutos. Se añade en una porción yoduro
 de metilo (6,85 ml). La suspensión se agita a -78°C durante una hora, a -40°C durante una
 hora y se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se vierte en
 agua (800 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lava con
 salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por
 25 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano al 100% a EtOAc al 30% en heptano
 para producir éster bencílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperidina-1-
carboxílico (151,1 g). MS: 334 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,3 (m, 5H); 5,05
 (s, 2H); 3,8-4,1 (c, 2H); 2,5-2,6 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 4H); 1 (s, 6H).

Etapa 3: Una suspensión de éster bencílico del ácido 3-(1-etoxicarbonil-1-metil-etil)-piperidina-1-carboxílico (3,3 g) y paladio al 10% sobre carbono (500 mg) en ácido acético glacial (2 ml)/metanol (200 ml) se pone en un agitador Parr a 344,74 kPa (50 psi) durante 90 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtra a través de una capa de celite. La
5 capa se lava con metanol y el filtrado se concentra hasta un volumen de aproximadamente 50 ml. La suspensión en metanol se diluye con THF (50 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido potásico (50 ml). La solución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra hasta un volumen de 70-80 ml al vacío. La solución se enfría a 5°C y se añade lentamente HCl acuoso concentrado (8,5 ml). La solución se extrae con EtOAc (3 x 100 ml).
10 La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío para producir ácido 2-metil-2-piperidin-3-il-propiónico (1,1 g), que se usa para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 172 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,5 (m, 1H); 1,5-1,7 (m, 4H); 1-1,4 (m, 5H); 1 (s, 6H).

15 Etapa 4:

Método A. Una solución de (4-trifluorometoxi-fenil)-acetonitrilo (5,05 g) en MeOH (75 ml) se satura con gas amoníaco y se trata con níquel Raney en agua (2 ml, 50%). La suspensión se pone en un agitador Parr a 344,74 kPa (50 psi) y a 50°C durante 3 horas y se filtra a través de celite. El filtrado se evapora y el aceite residual se reparte entre agua y
20 acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El residuo se disuelve en MeOH y la solución se trata con ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La solución se evapora al vacío hasta que se obtiene un sólido que se tritura con éter y se seca al aire para dar hidrocloruro de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina (5,15 g). MS: 206 (M+H), ¹H RMN (CDCl₃): δ 8,2 (2H, m), 7,4 (2H, d, J = 5 Hz); 7,3 (2H, d, J = 5 Hz); 3-3,1
25 (2H, m), 2,9-3 (2H, m).

Método B. Una solución de 4-trifluorometoxibenzaldehído (1 g) y nitrometano (0,96 g) en ácido acético (10,6 ml) se trata con acetato de amonio (1,01 g) y se calienta con microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se
30 extrae tres veces con DCM (50 ml). Los extractos combinados se lavan secuencialmente con hidróxido sódico 2 N, agua y salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice para producir 4-trifluorometoxi-(2-nitro-vinil)-benceno (1,23 g) en forma de un sólido. Una porción de 4-trifluorometoxi-(2-nitro-vinil)-benceno (0,504 g) se hidrogena con un globo de hidrógeno y Pd al 10%/C (115
35 mg) en MeOH (22 ml) que contiene ácido clorhídrico concentrado (0,27 ml) a temperatura

ambiente durante 15 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta que se obtiene un sólido que se lava con Et₂O para obtener hidrocloruro de 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamina (0,3 g) en forma de un sólido. LC/MS: MS: 206 (M+H).

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

10

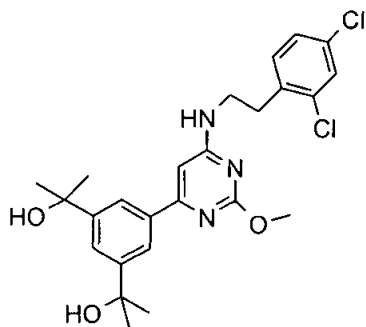
Etapa 6: Una solución de ácido 2-metil-2-piperidin-3-il-propiónico (0,6 g), (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina (0,46 g) y K₂CO₃ (0,46 g) en 1-metilpirrolidin-2-ona (10 ml) se calienta a 140°C durante 16 horas. La solución se enfría y se vierte en agua (200 ml). La solución acuosa se acidifica a un valor de pH de ~6 con ácido acético glacial y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en EtOAc para producir ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico (105 mg). MS: 483 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (d, J = 3, 2H); 7,3 (d, J = 3, 2H); 5,5 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,6 (m, 2H); 2,9 (t, 2H), 2,7 (m, 1H); 1,7-1,9 (m, 4H); 1,3-1,4 (m, 3H); 1,1 (d, J = 3, 6H). CI₅₀ = 2 nM.

20

Ejemplo 3:

2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol

25



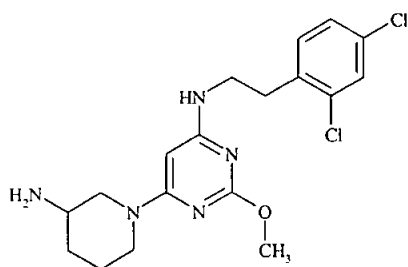
Etapa 1: Una solución de 5-bromoisoftalato de dimetilo (5 g) en THF (250 ml) se enfría a -78°C y se añade gota a gota una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter (36,6 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -70°C. La solución se agita a -78°C durante 2 horas y se deja calentar a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluye con éter (300 ml) y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota HCl acuoso 1 N (100 ml). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 60% en heptano para producir 2-[3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol (4,1 g). MS: 272 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,5 (s, 1H); 7,4 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 1,4 (s, 12H).

Etapa 2: Se suspenden 2-[3-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol (1,08 g), 4,4,5,5,4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]-dioxaborolanilo] (1,12 g), acetato potásico (0,78 g) y PdCl₂(dppf)₂ (42 mg) en DMSO (20 ml) y la mezcla se desgasifica durante 20 minutos. La suspensión se calienta a 90°C durante 16 horas. La solución se vierte en agua (300 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50% en heptano para producir 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (0,9 g). MS: 285 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,5 (s, 1H); 7,2 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 1,6 (s, 12H); 1,4 (s, 12H).

Etapa 3: Una solución de 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propan-2-ol (0,35 g), (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,2 g), carbonato de cesio (0,58 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (41 mg) en 20 ml de agua/80 ml de dimetoxietano se desgasifica durante 20 minutos y se calienta a 90°C durante 16 horas. La solución se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía eluyendo con EtOAc al 70% en heptano para producir 2-[3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol (0,44 g). MS: 491 (M+H); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,9 (s, 2H), 7,8 (s, 1H); 7,45 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 2H); 6,5 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,85 (m, 2H); 3,1 (t, 2H), 1,6 (s, 12H). Cl₅₀ = 730 nM.

Ejemplo 4:

[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina



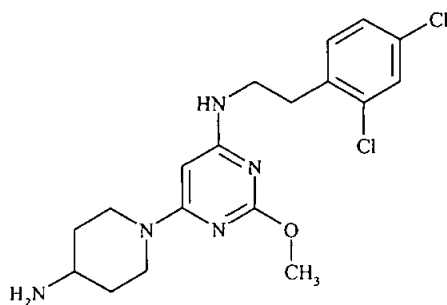
Etapa 1: Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1, etapa 2, pero sustituyendo
 5 hidrocloreuro del ácido 3-pirrolidinacarboxílico por 3-N-Boc-aminopiperidina (450 mg) y
 sometiendo el producto de reacción a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de
 sílice (40 g) eluyendo con EtOAc de 20 a 50% en heptano, se prepara éster terc-butílico del
ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-
carbámico (281 mg). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,57 (1H, s), 7,36 (2H, s), 6,9 (2H,
 10 m), 5,29 (1H, s), 4 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,41 (5H, m), 2,91 (2H, t), 2,65 (2H, m), 1,82 (1H,
 s), 1,63 (1H, s), 1,39 (9H, s),

Etapa 2: Una solución de éster terc-butílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-
 2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-carbámico (234 mg) en diclorometano (4 ml) se trata
 15 con ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas
 y se concentra al vacío. El residuo se disuelve en una solución saturada de bicarbonato
 sódico (25 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos se
 combinan, se lavan con salmuera (20 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran
 y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con MeOH de 0 a 10%
 20 en diclorometano para dar [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-
dicloro-fenil)-etil]-amina (157 mg) en forma de un sólido. LCMS T_R = 1,77 minutos, MS:
 396 (M+H). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,59 (1H, s), 7,36 (2H, s), 6,86 (2H, m), 5,93
 (1H, a); 5,29 (1H, s), 4,16 (2H, d), 3,82 (2H, d), 3,73 (3H, s), 3,41 (4H, m), 2,91 (4H, m),
 1,91 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,41 (2H, m), 1,23 (1H, s), CI₅₀ = 985 nM.

25

Ejemplo 5:

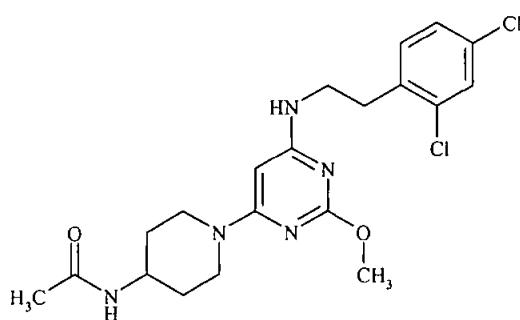
(a) [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-
amina



Etapa 1: Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 1, etapa 2, pero
sustituyendo hidrocloreuro del ácido 3-pirrolidinacarboxílico por 4-N-Boc-aminopiperidina
5 (450 mg) y sometiendo el producto de reacción a cromatografía ultrarrápida en columna
sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con EtOAc de 0 a 40% en heptano, se prepara éster terc-
butílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-
4-il)-carbámico (320 mg).

10 Etapa 2: Una solución de éster *terc*-butílico del ácido ((1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-
etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-carbámico (300 mg) en DCM (5 ml) se
trata con trietilsilano (194 µl) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (106 µl). La
mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y se concentra al vacío. El residuo
se disuelve en una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrae dos veces con
15 acetato de etilo (30 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera (20 ml),
se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para dar [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-
metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (230 mg) en forma de un sólido.

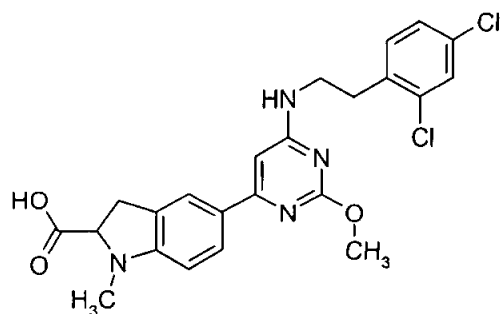
20 (b) N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-
acetamida



A una mezcla de [6-(3-amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (190 mg), trietilamina (134 μ l, 0,96 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (6 mg) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añade cloruro de acetilo (41 μ l, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 17 horas, se inactiva con la adición de agua (20 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (25 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (12 g) eluyendo con MeOH de 0 a 12% en CH_2Cl_2 para dar N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida (48 mg) en forma de un sólido. LCMS T_R = 1,9 minutos, MS: 438 (M+H). ^1H RMN [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7,81 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,36 (2H, s), 6,79 (2H, m), 5,31 (1H, s), 4,07 (2H, m), 3,78 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,41 (2H, m), 2,91 (4H, m), 1,78 (3H, s), 1,73 (1H, m), 1,25 (4H m). CI_{50} = 26 nM.

Ejemplo 6:

Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico



Etapa 1. A una mezcla de 5-bromoindol-2-carboxilato de etilo (2,5 g) en DMF (20 ml) se le añade una solución de NaH al 60% (485 mg) en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agita durante 15 minutos y se añade yodometano (0,638 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añade agua (200 ml) y la mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua (3 x 50 ml) y una vez con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran para dar éster etílico del ácido 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,28 g) en forma de un sólido. ^1H RMN [300 MHz, CDCl_3]: δ 7,79 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,27 (1H, t), 7,2 (1H, s), 4,39 (2H, c); 4,05 (3H, s), 1,41 (3H, t).

Etapa 2. A una solución de éster etílico del ácido 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,28 g) en ácido trifluoroacético (10 ml) se le añade cianoborohidruro sódico (680 mg) a 0°C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente, se agita durante 20 horas y se inactiva con agua (100 ml). La mezcla se hace básica con NaOH y se extrae con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con salmuera (30 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (34 g) eluyendo con acetato de etilo de 0 a 25% en heptano para dar éster etílico del ácido 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (800 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN [300 MHz, CDCl₃]: δ 7,19 (1H, d), 7,21 (1H, s), 6,34 (1H, d), 4,25 (2H, cd); 4,06 (1H, t), 3,21 (2H, m), 2,82 (3H, s), 1,30 (3H, t).

Etapa 3. Una mezcla de éster etílico del ácido 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (800 mg), bis(pinacolato)diboro (1,5 g), acetato potásico (1,47 g) y PdCl₂(dppf)₂ (139 mg) en dimetilsulfóxido (10 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calienta a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua (75 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se agita en carbono decolorante. La mezcla bifásica se filtra a través celite y el filtrado se extrae dos veces con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan tres veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera (30 ml), se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (34 g) eluyendo con acetato de etilo de 0 a 20% en heptano para dar éster etílico del ácido 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (903 mg) en forma de un sólido. ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7,39 (1H, d), 7,28 (1H, s), 6,46 (1H, d), 4,18 (3H, m), 3,3 (1H, d), 2,97 (1H, m), 2,79 (3H, s), 1,24 (12H, s), 1,22 (3H, t).

Etapa 4: Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (200 mg), éster etílico del ácido 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (300 mg), Cs₂CO₃ (390 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (35 mg) en agua (0,4 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (1,6 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos y se calienta a 90°C durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua (50 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con acetato de etilo de 0 a 40% en heptano para dar éster etílico del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-

carboxílico (110 mg) en forma de un sólido. LCMS T_R = 5,57 minutos, MS: 501 (M+H). ^1H RMN [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,72 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,37 (3H, s), 6,54 (1H, d), 6,42 (1H, s), 4,30 (1H, m), 4,17 (2H, cd); 3,84 (3H, s), 3,54 (2H, a); 3,41 (1H, m), 3,06 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,83 (3H, s), 1,23 (3H, t).

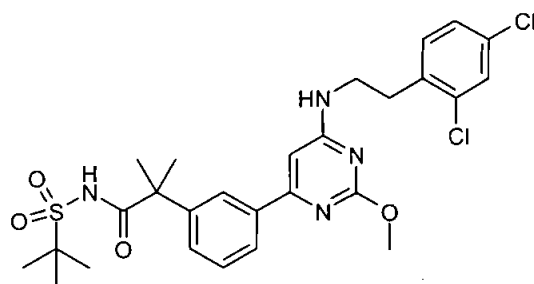
5

Etapa 5: Se añade hidróxido de litio monohidrato (1,28 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico (0,43 mmol) en MeOH/H₂O (10 ml, 9:1). La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. El residuo acuoso se extrae una vez con Et₂O, se acidifica (1 N, HCl) a un valor de pH de 4 y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío para producir ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico.

15

Ejemplo 7:

(a) [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico



20

Etapa 1: A una solución de LDA en THF/n-heptano/etilbenceno (1,8 M, 17 ml) a 0°C se le añade gota a gota una solución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-propiónico (3 g) en THF (5 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agita durante 1 hora seguido de la adición gota a gota de yoduro de metilo (4,93 g) en THF (5 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas, se inactiva con ácido clorhídrico 2 N, se concentra al vacío y se diluye con éter (150 ml). La capa de éter se lava con ácido clorhídrico 2 N y se extrae tres veces con hidróxido sódico 2 N (50 ml). Las capas de hidróxido sódico combinadas se acidifican con ácido clorhídrico 6 N a un valor de pH de ~1 y se extraen tres veces con éter (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se

25

concentran para obtener ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico en forma de un sólido (3,08 g), que se usa sin purificación adicional. LC/MS: 243 (M+H)

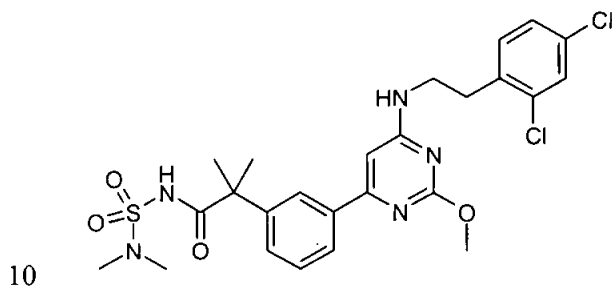
5 Etapa 2: A una solución de ácido 2-(3-bromo-fenil)-2-metil-propiónico (2,18 mmol) en éter anhidro (20 ml) se le añade gota a gota *terc*-butillitio (1,7 M en pentano, 5,4 ml, 9,16 mmol) a -78°C y esta mezcla se agita durante 30 minutos y se trata con borato de tributilo (2,34 ml, 8,72 mmol). La mezcla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

15 Etapa 3: Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (0,51 mmol) y ácido 3-(1-carboxi-1-metil-etil)-fenilborónico (0,61 mmol) en MeCN (2,5 ml) y una solución acuosa de Na₂CO₃ (0,4 M, 2,5 ml) se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29,5 mg). El recipiente de reacción se cierra herméticamente y se calienta en un microondas a 130°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añaden 2 ml de agua, el pH se ajusta a ~7 usando ácido clorhídrico acuoso 2 N y esta mezcla se extrae tres veces con EtOAc (30 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El aceite resultante se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH de 0 a 7% en DCM para dar ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (205 mg) en forma de un sólido. LC/MS: T_R = 2,39 minutos, MS: 460,2 (M+H). ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 12,38 (1H, s), 7,36-8,00 (7H, m), 6,58 (1H, s), 3,84 (3H, s), 3,58 (2H, m), 2,98 (2H, m), 1,54 (6H, s).
25

Etapa 4: Se añade hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,23 mmol) a una solución enfriada con hielo y agitada de ácido 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propiónico (0,22 mmol), *terc*-butilsulfonamida (0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,22 mmol) en DCM seco en una atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 60°C. Los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca sobre sulfato sódico, se
35

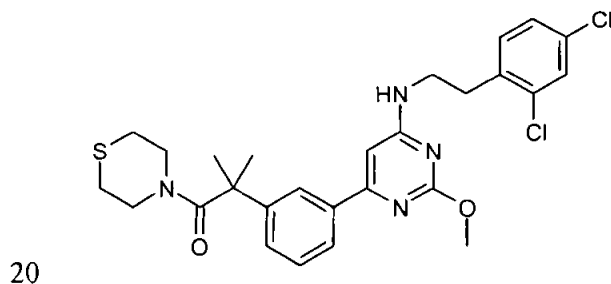
filtra y se concentra a presión reducida. El residuo bruto se purifica por cromatografía (columna rellena con SiO₂), eluyendo con EtOAc/DCM para producir [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico (25 mg). LCMS: T_R = 2,67 minutos, MS: 579, 581 (M+H). CI₅₀ = 2 nM.

(b) [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico



Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 7(a), etapa 4, pero sustituyendo *terc*-butilsulfonamida por N,N-dimetilsulfamida, se prepara [2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico (185 mg). LCMS: T_R = 2,26 minutos, MS: 566, 568 (M+H).

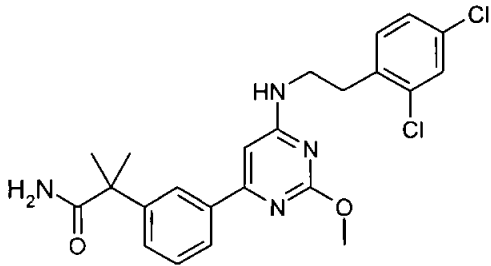
(c) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona



Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 7(a), etapa 4, pero sustituyendo *terc*-butilsulfonamida por tiomorfolina, se prepara 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona (120 mg). LCMS: T_R = 2,68 minutos, MS: 545, 547 (M+H). CI₅₀ = 383 nM

(d) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida

5

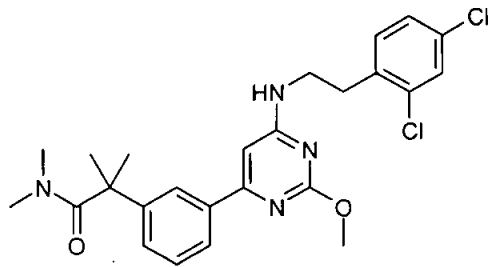


Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 7(a), etapa 4, pero sustituyendo *terc*-butilsulfonamida por bicarbonato de amonio, se prepara 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida (120 mg). LCMS: $T_R = 2,01$ minutos, MS: 459, 461 (M+H).

10

(e) 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida

15



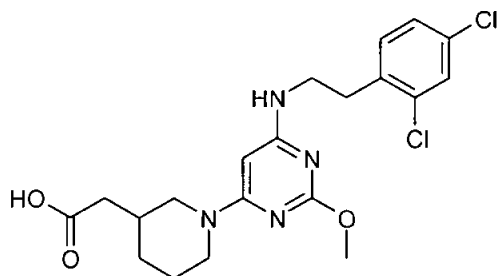
Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 7(a), etapa 4, pero sustituyendo *terc*-butilsulfonamida por dimetilamina, se prepara 2-(3-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida (186 mg). LCMS: $T_R = 2,44$ minutos, MS: 487, 489 (M+H).

20

Ejemplo 8:

Ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético

25

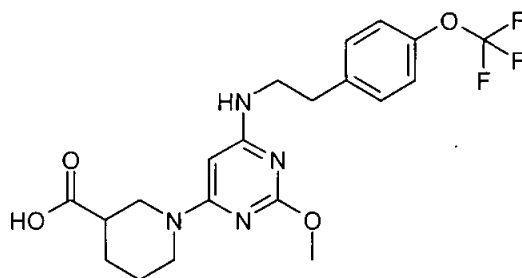


Etapa 1: Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (3 mmol), éster etílico del ácido piperidinaacético (7,5 mmol) y K_2CO_3 (9 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agita durante una noche a 145°C. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (60 ml) y se extrae dos veces con DCM. La capa acuosa se acidifica lentamente con ácido clorhídrico 1 N a un valor de pH de 4 mientras se agita vigorosamente, y la agitación se mantiene durante 1,5 horas. El precipitado formado se filtra por succión y se seca al aire para producir éster etílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético (1,42 g). LCMS: $T_R = 2,35$ minutos, MS: 467, 469 (M+H).

Etapa 2: Se añade hidróxido de litio monohidrato (54 mg) a una solución agitada de éster etílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético (0,2 g) en MeOH/H₂O (10 ml, 9:1). La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluye con agua y los volátiles se retiran al vacío. El residuo acuoso se extrae una vez con Et₂O, se acidifica (1 N, HCl) a un valor de pH de 4 y se extrae dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca (MgSO₄) y se concentra al vacío para producir ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético (180 mg). LCMS: $T_R = 2,08$ minutos, MS: 439, 441 (M+H). $CI_{50} = 0,5$ nM.

Ejemplo 9:

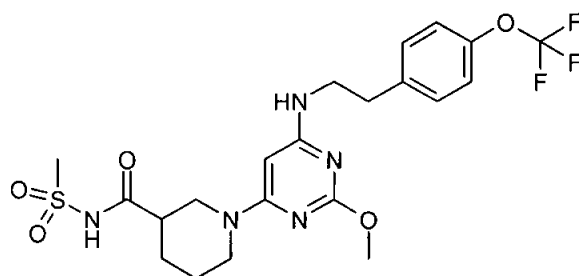
Ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico



Una solución de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina (1 g), ácido nipecótico (0,93 g) y K_2CO_3 (1,19 g) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agita durante una noche a 145°C. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (60 ml) y se extrae dos veces con diclorometano. La capa acuosa se acidifica lentamente con ácido clorhídrico 1 N a un valor de pH de 4 mientras se agita vigorosamente y la agitación se mantiene durante 1,5 horas. El precipitado formado se filtra por succión y se seca al aire para producir ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico en forma de un polvo (0,99 g). LCMS: $T_R = 2,07$ minutos, MS: 441 (M+H). $Cl_{50} = 9$ nM

Ejemplo 10:

N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida



Se añade hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (68 mg) a una solución enfriada con hielo y agitada de ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (150 mg), metanosulfonamida (48,6 mg) y 4-dimetilaminopiridina (50 mg) en DCM seco en una atmósfera de N_2 . El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche, mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava

con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía (columna rellena con SiO₂) eluyendo con EtOAc/DCM para producir

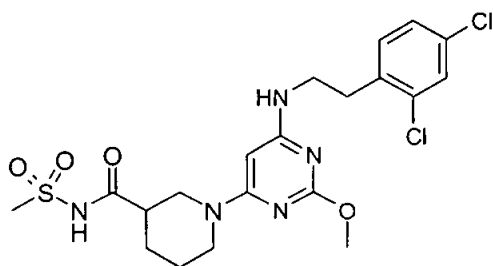
N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida (65 mg). LCMS: T_R = 2,09 minutos, MS: 518

5 (M+H). CI₅₀ = 22 nM.

Ejemplo 11:

(a) N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida

10



Etapa 1: En un tubo se combinan (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (200 mg), ácido nipecótico (194 mg), K₂CO₃ (249 mg) y 1-metil-2-pirrolidinona

15 (2,5 ml). El tubo se cierra herméticamente y se calienta a 140°C y se agita durante 5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se mantiene durante 12 horas, se diluye con agua (20 ml) y se acidifica usando HCl acuoso 3 M. Se forma un precipitado que se recoge por filtración y se seca a alto vacío para producir ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (121 mg) en forma de un

20 sólido. LCMS T_R = 2,15 minutos, MS: 425 (M+H).

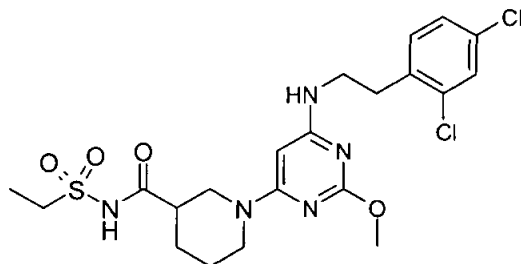
Etapa 2: Se añade hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (71 mg) a una solución enfriada con hielo y agitada de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (150 mg), metanosulfonamida (43,6 mg) y

25 4-dimetilaminopiridina (52 mg) en diclorometano seco en una atmósfera de N₂. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía (columna rellena con SiO₂), eluyendo con EtOAc/DCM para dar N-(1-{6-

30 [2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-

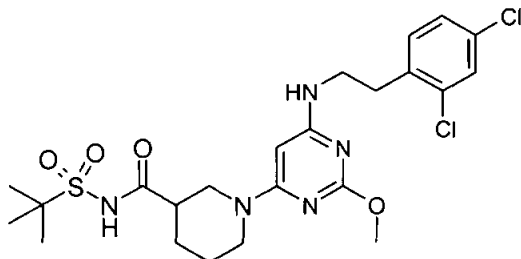
metanosulfonamida (145 mg). LCMS: $T_R = 1,88$ minutos, MS: 502, 504 (M+H). $Cl_{50} = 1$ nM.

- (b) (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico



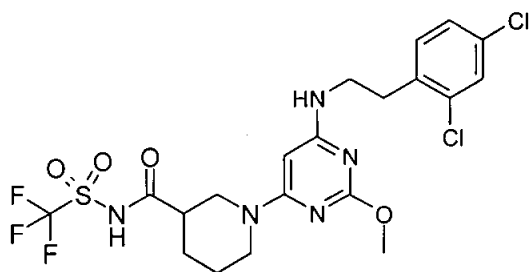
Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por etanosulfonamida, se prepara (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico (125 mg). LCMS: $T_R = 2,12$ minutos, MS: 516, 518 (M+H).

- (c) (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico



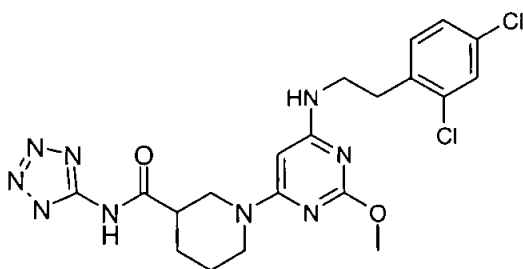
Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por *terc*-butilsulfonamida, se prepara (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico (132 mg). LCMS: $T_R = 2,2$ minutos, MS: 544, 546 (M+H).

- (d) N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida

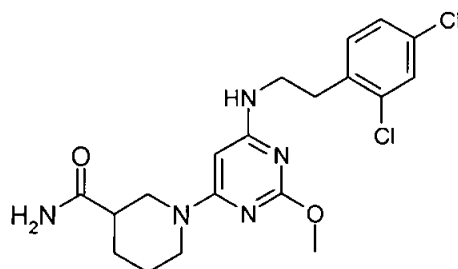


- Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por trifluorometilsulfonamida, se prepara N-(1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluorometanosulfonamida (257 mg). LCMS: $T_R = 2,3$ minutos, MS: 556, 558 (M+H). $CI_{50} = 18$ nM.

- 10 (e) (1H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico

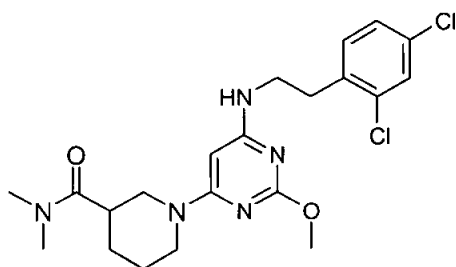


- 15 Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por 1H-tetrazol-5-ilamina, se prepara (1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (15 mg). LCMS: $T_R = 1,81$ minutos, MS: 492, 494 (M+H). $CI_{50} = 4,4$ nM.
- 20 (f) Amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico



Se añade hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,23 mmol) a una solución enfriada con hielo y agitada de ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (0,22 mmol), etanosulfonamida (0,23 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,22 mmol) en diclorometano seco en una atmósfera de N₂. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 60°C. La mezcla se concentra en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con HCl 0,1 N, salmuera y agua, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía (columna rellena con SiO₂) eluyendo con EtOAc/DCM para dar amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (75 mg). LCMS: T_R = 1,77 minutos, MS: 424, 426 (M+H).

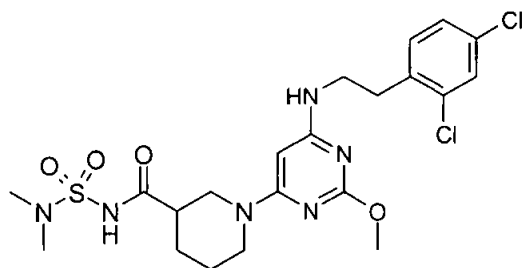
(g) Dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico



Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por dimetilamina, se prepara dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico (65 mg). LCMS: T_R = 1,88 minutos, MS: 452, 454 (M+H).

(h) 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico

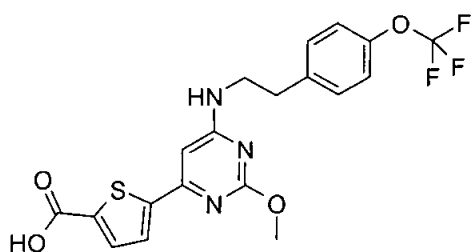
25



Procediendo de una manera similar a la del Ejemplo 11(a), etapa 2, pero sustituyendo metanosulfonamida por N,N-dimetilsulfamida, se prepara 1-(6-(2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino)-2-metoxi-pirimidin-4-il)-piperidina-3-carboxamida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico (241 mg). LCMS: $T_R = 2,5$ minutos, MS: 531, 533 (M+H). $CI_{50} = 14$ nM.

Ejemplo 12:

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



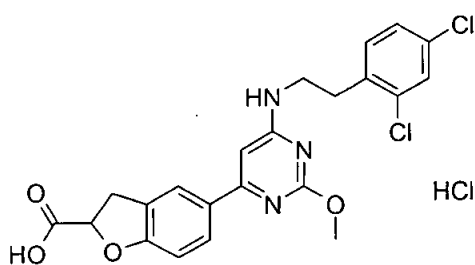
Etapa 1: Se agitan ácido 5-(dihidroxiboril)-2-tiofenocarboxílico (527 mg) y 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (361 mg) a temperatura ambiente en THF (10 ml) durante 19 horas y la mezcla se concentra al vacío para producir ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-tiofeno-2-carboxílico (748 mg) en forma de un sólido. LCMS: $T_R = 1,15$ minutos. ^1H RMN [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,15 (1H, s), 7,7 (1H, m), 7,45 (1H, m), 3,75 (4H, s), 0,95 (6H, s).

Etapa 2: Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina (267 mg), ácido 5-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborinan-2-il)-tiofeno-2-carboxílico (277 mg), fluoruro de cesio (351 mg), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (71 mg) en agua (1,6 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (6,4 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos y se calienta a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua (150 ml) y salmuera (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (100 ml) y los extractos

se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (10 g) eluyendo con MeOH de 0 a 5% en EtOAc. El sólido cristalino resultante se tritura con DCM (5 ml) y éter (5 ml) y se seca para producir ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico (42 mg) en forma de un sólido. MS: 440; LCMS: $T_R = 3,48$ minutos. ^1H RMN [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 7,7 (3H, m), 7,35 (2H, m), 7,25 (2H, m), 6,6 (1H, s); 3,85 (3H, s), 2,55 (2H, m); 1,9 (2H, t, $J = 7$ Hz). $CI_{50} = 2$ nM.

Ejemplo 13:

10 Hidrocloreto del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico



15 Etapa 1: A una solución de ácido 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (510 mg) en ácido acético glacial (4 ml) se le añade gota a gota bromo (497 mg). Después de 16 horas, la reacción se interrumpe con agua (100 ml) y bisulfito sódico (1 g) y se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Los extractos se concentran al vacío y se secan a alto vacío para producir ácido 5-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (811 mg) en forma de un sólido. MS: 241 (M+H), ^1H RMN [300 MHz, $(CD_3)_2SO$]: δ 13,05 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,25 (1H, d), 6,8 (1H, m), 5,25 (1H, c), 3,55 (1H, dd); 3,25 (1H, m).

25 Etapa 2: Una mezcla de ácido 5-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (0,74 g), bis(pinacolato)diboro (1,51 g), acetato potásico (1,47 g, 15 mmol) y $PdCl_2(dppf)_2$ (115 mg, 0,14 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calienta a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua (200 ml) y salmuera (25 ml) y se filtra a través de Celite seguido de agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). El filtrado se extrae dos veces con EtOAc (200 ml) y los extractos se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4 g) eluyendo con EtOAc de 80 a 100% en heptano para producir

ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (715 mg) en forma de un aceite. MS: 289 (M-H), ¹H RMN [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 13,05 (1H, s), 7,5 (2H, m), 6,8 (1H, m), 5,2 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,3 (1H, m), 1,05 (12H, s).

5 Etapa 3: Una mezcla de (6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina (212 mg), ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (124 mg), carbonato de cesio (414 mg), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (49 mg) en agua (1,2 ml) y éter dimetílico de etilenglicol (4,8 ml) se desgasifica burbujeando nitrógeno durante 5 minutos y se calienta a 70°C durante 64 horas. La mezcla de reacción se
10 enfría, se diluye con agua (150 ml) y salmuera (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc (150 ml) y los extractos se concentran al vacío. El residuo se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (4 g) eluyendo con MeOH de 0 a 25% en EtOAc para producir ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (80 mg) en forma de un aceite. MS: 460; LCMS: T_R = 2,81 minutos.

15 Etapa 4: Una porción de ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico se somete a cromatografía ultrarrápida en columna sobre sílice (5 g) eluyendo con MeOH de 0 a 25% en EtOAc. El producto se disuelve en MeOH y se trata con cloruro de hidrógeno 0,5 M en MeOH y se concentra al vacío. El
20 producto se disuelve en THF (3 ml) y se añade éter (10 ml). El precipitado se retira y se seca para producir hidrocloruro del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (20 mg) en forma de un sólido. LCMS: T_R = 2,79 minutos. MS: 460. CI₅₀ = 2 nM.

25 ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos de acuerdo con la invención se evalúan en un ensayo funcional de DP humana. Se emplea un ensayo de AMPc utilizando la línea celular humana LS174T, que expresa el receptor DP endógeno. El protocolo es similar al descrito
30 previamente (Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells, *Br J Pharmacol.* 131 (8): 1537-45 (2000)).

Protocolo para el Ensayo de AMPc de SPA en Células Humanas LS174 T

35

Materiales

- PGD2 (Cayman Chemical N° Cat 12010)
- IBMX (Sigma N° Cat 5879)
- Sistema de ensayo de exploración directa de AMPc por SPA (Amersham, Código RPA 559)
- Placas de células de 96 pocillos (Wallac N° Cat 1450-516)
- Contador de centelleo Wallac 1450 Microplate Trilux (PerkinElmer)
- Sellantes de placas
- Tubos Eppendorf
- Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS) (Invitrogen N° Cat 14040-133)
- Agua destilada
- Vortex
- Agitador magnético y barras agitadoras

Preparación de los Reactivos:

Todos los reactivos deben dejarse equilibrar a temperatura ambiente antes de la reconstitución.

1X tampón de ensayo

Transferir el contenido del frasco a una probeta graduada de 500 ml por lavados repetidos con agua destilada. Ajustar el volumen final a 500 ml con agua destilada y mezclar minuciosamente.

Reactivos de lisis 1 y 2

Disolver cada uno de los reactivos de lisis 1 y 2 en 200 ml de tampón de ensayo respectivamente. Dejar a temperatura ambiente durante 20 minutos para disolver.

Microesferas SPA anti-conejo

Añadir 30 ml de tampón de lisis 2 al frasco. Agitar suavemente el frasco durante 5 minutos.

Antisuero

Añadir 15 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

Trazador (^{125} -AMPc)

Añadir 14 ml de tampón de lisis 2 a cada vial y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.

5

Preparación de inmunorreactivo

- 1) Añadir volúmenes iguales de indicador, antisuero y reactivo SPA anti-conejo a un frasco, asegurando que se prepara un volumen suficiente de esta mezcla para el número deseado de pocillos (150 μ l/pocillo).
- 2) Mezclar minuciosamente.
- 3) Esta solución de inmunorreactivo debe prepararse recientemente antes de cada ensayo y no reutilizarse.

10

Patrón

- 1) Añadir 1 ml de tampón de lisis 1 y mezclar suavemente hasta que el contenido se haya disuelto completamente.
- 2) La solución final contiene AMPc a una concentración de 512 pmol/ml.
- 3) Etiquetar 7 tubos de polipropileno o poliestireno, 0,2 pmol, 0,4 pmol, 0,8 pmol, 1,6 pmol, 3,2 pmol, 6,4 pmol y 12,8 pmol.
- 4) Introducir 500 μ l de tampón de lisis 1 en todos los tubos con una pipeta.
- 5) En el tubo de 12,8 pmol, introducir con una pipeta 500 μ l de patrón de solución madre (512 pmol/ml) y mezclar minuciosamente. Transferir 500 μ l del tubo de 12,8 pmol al tubo de 6,4 pmol y mezclar minuciosamente. Repetir esta dilución a la mitad sucesivamente con los demás tubos.
- 6) Alícuotas de 50 μ l por duplicado de cada dilución en serie y el patrón de solución madre producirán 8 niveles patrón de AMPc que varían de 0,2-25,6 pmol de patrón

15

20

25

Tampón de dilución del compuesto

- Añadir 50 μ l de IBMX 1 mM en 100 ml de PBS para conseguir una concentración final de 100 μ M y sonicar a 30°C durante 20 minutos.

30

Preparación de PGD2

Disolver 1 mg de PGD2 (FW, 352,5) en 284 μ l de DMSO para preparar una solución madre 10 mM y almacenar a 20°C. Se prepara recientemente antes de cada ensayo. Añadir 3 μ l de

solución madre 10 mM a 20 ml de DMSO, mezclar minuciosamente y transferir 10 ml a 40 ml de PBS.

Dilución del Compuesto

- 5 La dilución se realiza en Biomex 2000 (Beckman) usando los 11 puntos del Método 1_cAMP DP.

Se transfieren 5 µl de cada compuesto desde las placas de solución madre de compuesto 10 mM a los pocillos de una placa de 96 pocillos respectivamente como se indica a
10 continuación.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	referencia											

- Rellenar la placa con 45 µl de DMSO excepto la columna 7, que se rellena con 28 µl de
15 DMSO. Pipetear la columna 1 minuciosamente y transferir 12 µl a la columna 7 paralela. Realizar diluciones en serie 1:10 desde la columna 1 a la columna 6 y desde la columna 7 a la columna 11 transfiriendo de 5 µl a 45 µl de DMSO para obtener las siguientes concentraciones:

Primera placa	Concentración final
Columna 12	0
Columna 11	0,03 µM
Columna 10	0,3 µM

Columna 9	3 µM
Columna 8	0,03 mM
Columna 7	0,3 mM
Columna 6	0,01 µM
Columna 5	0,1 µM
Columna 4	1 µM
Columna 3	0,01 mM
Columna 2	0,1 mM
Columna 1	1 mM

- Rellenar una nueva placa de 96 pocillos con 247,5 µl de tampón de dilución de compuesto.
- Transferir 2,5 µl de compuestos diluidos en serie de la placa anterior a la nueva placa
- 5 (dilución 1:100) como se indica a continuación:

Primera placa	Segunda placa	Concentración final
Columna 12	Columna 1	0
Columna 6	Columna 2	0,1 nM
Columna 11	Columna 3	0,3 nM
Columna 5	Columna 4	1 nM
Columna 10	Columna 5	3 nM
Columna 4	Columna 6	0,01 μ M
Columna 9	Columna 7	0,03 μ M
Columna 3	Columna 8	0,1 μ M
Columna 8	Columna 9	0,3 μ M
Columna 2	Columna 10	1 μ M
Columna 7	Columna 11	3 μ M
Columna 1	Columna 12	10 μ M

Crecimiento Celular

1. Las células LS174 T siempre se cultivan en MEM (ATCC N° de Cat 30-2003), FBS al 10% (ATCC N° Cat 30-2020) y L-glutamina 2 mM adicional, a 37°C y 5% de CO₂.
2. Calentar tripsina al 0,05% y Versine (Invitrogen N° Cat 25300-054) en un baño de agua a 37°C.
3. Retirar el medio de crecimiento de las células. Las células en el matraz T165 se lavan dos veces con 4 ml de tripsina seguido de incubación a 37°C y 5% de CO₂ durante 3 minutos.
4. Añadir 10 ml de medio y pipetear minuciosamente para separar las células y contarlas.
5. Llevar la densidad celular a $2,25 \times 10^5$ células/ml y sembrar 200 µl de células/pocillo (45.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos 1 día antes del ensayo.

15 Procedimiento de Ensayo

Día 1

Sembrar 45,000 células/pocillo en 200 µl de medio en placas de 96 pocillos.
Incubar la placa de células a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante una noche.

Día 2

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010
- 6015
- 6020
- 6025
- 6030
- 6035
- 6040
- 6045
- 6050
- 6055
- 6060
- 6065
- 6070
- 6075
- 6080
- 6085
- 6090
- 6095
- 6100
- 6105
- 6110
- 6115
- 6120
- 6125
- 6130
- 6135
- 6140
- 6145
- 6150
- 6155
- 6160
- 6165
- 6170
- 6175
- 6180
- 6185
- 6190
- 6195
- 6200
- 6205
- 6210
- 6215
- 6220
- 6225
- 6230
- 6235
- 6240
- 6245
- 6250
- 6255
- 6260
- 6265
- 6270
- 6275
- 6280
- 6285
- 6290
- 6295
- 6300
- 6305
- 6310
- 6315
- 6320
- 6325
- 6330
- 6335
- 6340
- 6345
- 6350
- 6355
- 6360
- 6365
- 6370
- 6375
- 6380
- 6385
- 6390
- 6395
- 6400
- 6405
- 6410
- 6415
- 6420
- 6425
- 6430
- 6435
- 6440
- 6445
- 6450
- 6455
- 6460
- 6465
- 6470
- 6475
- 6480
- 6485
- 6490
- 6495
- 6500
- 6505
- 6510
- 6515
- 6520
- 6525
- 6530
- 6535
- 6540
- 6545
- 6550
- 6555
- 6560
- 6565
- 6570
- 6575
- 6580
- 6585
- 6590
- 6595
- 6600
- 6605
- 6610
- 6615
- 6620
- 6625
- 6630
- 6635
- 6640
- 6645
- 6650
- 6655
- 6660
- 6665
- 6670
- 6675
- 6680
- 6685
- 6690
- 6695
- 6700
- 6705
- 6710
- 6715
- 6720
- 6725
- 6730
- 6735
- 6740
- 6745
- 6750
- 6755
- 6760
- 6765
- 6770
- 6775
- 6780
- 6785
- 6790
- 6795
- 6800
- 6805
- 6810
- 6815
- 6820
- 6825
- 6830
- 6835
- 6840
- 6845
- 6850
- 6855
- 6860
- 6865
- 6870
- 6875
- 6880
- 6885
- 6890
- 6895
- 6900
- 6905
- 6910
- 6915
- 6920
- 6925

1,6	4251	4178	6581
3,2	3434	3429	6601
6,4	2758	2716	6711
12,8	2094	2054	6680
25,6	1531	1573	6653

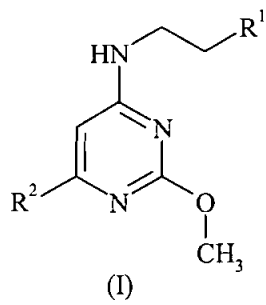
Las concentraciones de AMPc (pmol/ml) de muestras desconocidas se calculan a partir de una curva patrón de AMPc frente a CPM. El% de inhibición se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{pmol de control} - \text{pmol de muestra}) \times 100}{\text{pmol de control (células + PGD2 sólo)}}$$

- 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):



en la que:

R¹ es 2,4-dicloro-fenilo o 4-trifluorometoxi-fenilo, y

cuando R¹ es 2,4-dicloro-fenilo, entonces R² es 3-carboxi-pirrolidinilo, 3,5-di-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-acetamidapiperidin-1-ilo, 1-metil-2-carboxi-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 3-(1-*terc*-butilsulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-tiomorfolin-4-ilcarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-aminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-carboximetil-piperidin-1-ilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-etilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-*terc*-butilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-trifluorometilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-[(1H-tetrazol-5-il)-aminocarbonil]-piperidin-1-ilo, 3-aminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-dimetilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-pieridin-1-ilo o 2-carboxi-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, y

cuando R¹ es 4-trifluorometoxi-fenilo, entonces R² es 3-(1-metil-1-carboxi-etil)-piperidinilo, 3-carboxi-piperidinilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 5-carboxi-tiofen-2-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

- Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico,
- Ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico,
- 5 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
- [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-
- 10 acetamida,
- Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
- [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
- 15 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
- 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
- 20 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,
- Ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
- Ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-
- 25 carboxílico,
- N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- 30 (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico,
- (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-
- 35 C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

- (1H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
 Amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
 5 Dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
 Ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, o
 10 Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico.
3. El compuesto o el profármaco de éster de acuerdo con la reivindicación 1, que es
 15 Ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidina-3-carboxílico,
 Ácido 2-(1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico,
 2-[3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,
 20 [6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 [6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,
 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-4-il)-acetamida,
 25 Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
 [2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
 30 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-isobutiramida,
 2-(3-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-fenil)-N,N-dimetilisobutiramida,
 35 isobutiramida,

- Ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
- Ácido 1-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 5 N-(1-{2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- Éster etílico del ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,
- Éster etílico del ácido (1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidin-3-il)-acético,
- 10 N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,
- (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico,
- 15 (1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,
- N-(1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,
- (1H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 20 Amida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- Dimetilamida del ácido 1-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxílico,
- 25 1-{6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-piperidina-3-carboxamida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,
- Ácido 5-{2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il}-tiofeno-2-carboxílico, o
- Ácido 5-{6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente
- 35 aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del

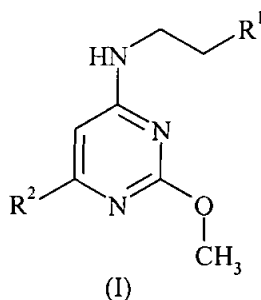
mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un método para tratar una enfermedad alérgica, mastocitosis sistémica, un trastorno
5 acompañado de la activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas de picor, una enfermedad que se genera de forma secundaria como resultado del comportamiento que
acompaña al picor, inflamación, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, lesiones
por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, o
10 colitis ulcerosa, en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.
15
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad generada de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor son cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección o trastorno del sueño.
- 20 7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial o alergia alimentaria.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad acompañada
25 por picor es dermatitis atópica o urticaria.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad generada de forma secundaria como resultado del comportamiento que acompaña al picor son cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección o trastorno del sueño.
30
10. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que es para tratar el asma bronquial.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que es para tratar la rinitis alérgica.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que es para tratar la dermatitis alérgica.
13. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que es para tratar la conjuntivitis alérgica.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 5, que es para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- 10 15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, y un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un antihistamínico, un antagonista de leucotrieno, un agonista beta, un inhibidor de PDE4, un antagonista de TP y un antagonista de CrTh2, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el antihistamínico es fexofenadina, loratadina o citirizina, el antagonista de leucotrieno es montelukast o zafirlukast, el agonista beta es albuterol, salbuterol o terbutalina, el inhibidor de PDE4 es roflumilast o cilomilast, el antagonista de TP es Ramatroban y el antagonista de CrTh2 es Ramatroban.
- 20

RESUMEN

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



5

en la que R¹ y R² son como se han definido en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco, una
10 composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la invención mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un método para tratar a un paciente que padece un trastorno mediado por PGD2 incluyendo, pero sin limitación, enfermedad alérgica (tal como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial y alergia alimentaria), mastocitosis sistémica, trastornos
15 acompañados por la activación sistémica de mastocitos, choque anafiláctico, broncoconstricción, bronquitis, urticaria, eccema, enfermedades acompañadas por picor (tales como dermatitis atópica y urticaria), enfermedades (tales como cataratas, desprendimiento de retina, inflamación, infección y trastornos del sueño) que se generan secundariamente como resultado del comportamiento que acompaña al picor (tal como
20 rascarse y golpearse), inflamación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular, artritis reumatoide crónica, pleuritis, colitis ulcerosa y similares, por medio de la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

25

30 WPC14775 / ID.136211

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/066481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/46 C07D403/04 C07D409/04 A61K31/505 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.
A	WO 03/066047 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BAXTER ANDREW [GB]; STEELE JOHN [GB]; TEAGUE SIMO) 14 August 2003 (2003-08-14) the whole document	1-16
A	TORISU K ET AL: "Development of a prostaglandin D2 receptor antagonist: discovery of a new chemical lead" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 40, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 505-519, XP004888401 ISSN: 0223-5234 the whole document	1-16
-/--		
☒ 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. *8* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 August 2007		Date of mailing of the international search report 13/08/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lauro, Paola

149

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/066481

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/044732 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LIM SUNGTAEK [US]; HARRIS KEITH JOHN [US]; ST) 27 April 2006 (2006-04-27) the whole document -----	1-16
E	WO 2007/047378 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LANGEVIN BEVERLY [US]; ORTON EDWARD [US]; SHE) 26 April 2007 (2007-04-26) the whole document -----	1-16

LAS

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/066481

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03066047	A	14-08-2003	AU 2003206311 A1 EP 1474137 A1 JP 2005525327 T US 2005101612 A1	02-09-2003 10-11-2004 25-08-2005 12-05-2005
WO 2006044732	A	27-04-2006	AR 053770 A1 AU 2005295502 A1 CA 2583742 A1	23-05-2007 27-04-2006 27-04-2006
WO 2007047378	A	26-04-2007	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

146

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/066481

International filing date (day/month/year)
12.04.2007

Priority date (day/month/year)
12.04.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D239/46 C07D403/04 C07D409/04 A61K31/505 A61P11/00

Applicant
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Lauro, Paola

Telephone No. +49 89 2399-6288



L47

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/066481

Box No.	Basis of the opinion
1.	With regard to the language, this opinion has been established 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)).
2.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of: a. type of material: ☐ a sequence listing ☐ table(s) related to the sequence listing b. format of material: ☐ on paper ☐ in electronic form c. time of filing/furnishing: ☐ contained in the international application as filed. ☐ filed together with the international application in electronic form. ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3.	☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4.	Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITYInternational application No.
PCT/US2007/066481**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

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. 5-14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-14 relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 whole application or for 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 Searching 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 Searching 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).

☐ 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 Searching 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 Supplemental Box for further details

249

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/066481

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-4,15-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

ISO

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/066481

Re Item III.

1. Claims 5-14 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 03/066047 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BAXTER ANDREW [GB]; STEELE JOHN [GB]; TEAGUE SIMO) 14 August 2003 (2003-08-14)
D2 : TORISU K ET AL: "Development of a prostaglandin D2 receptor antagonist: discovery of a new chemical lead" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 40, no. 5, May 2005 (2005-05), pages 505-519, XP004888401 ISSN: 0223-5234
2. **Novelty**
D1 and D2 disclose indole derivatives. The present application, within formula (I), discloses only one compound which carries a 2,3-dihydroindole, which, besides the hydrogenation of the core ring, differs from the indole-pyrimidine derivatives disclosed in D1, in view of the substitution pattern of the pyrimidine ring. Novelty is thus acknowledged.
3. **Inventive step**
The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of allergic rhinitis, , bronchial asthma, etc., in view of their activity as prostaglandin D2 receptor antagonists.

The compounds disclosed in D1 and D2 possess the same activity. However, due to the numerous structural differences re the compounds of D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, the compounds of the present application cannot be seen as obviously derivable from the compounds of D1. Inventive step can

LSL

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/066481

therefore be acknowledged.

Re Item VI.

The following documents:

D3: WO 2006/044732 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LIM SUNGTAEK [US];
HARRIS KEITH JOHN [US]; ST) 27 April 2006 (2006-04-27)

D4: WO 2007/047378 A (AVENTIS PHARMA INC [US]; LANGEVIN BEVERLY [US];
ORTON EDWARD [US]; SHE) 26 April 2007 (2007-04-26)

have been published after the priority date of the present application and are thus not
taken into account for the purpose of the present opinion.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIN, Jiang
sanofi-aventis U.S. LLC
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 July 2007 (18.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference US2006095WO	
International application No. PCT/US2007/066481	International filing date (day/month/year) 12 April 2007 (12.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address SANOFI-AVENTIS U.S. LLC 55 Corporate Drive Bridgewater, New Jersey 08807 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 SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris France	State of Nationality FR	State of Residence FR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been changed as additional applicant for all designated States except the United States of America.		
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 Brahmi Khemais e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

153

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LIN, Jiang
sanofi-aventis U.S. LLC
Route 202-206
P. O. Box 6800
Bridgewater, NJ 08807-0800
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 18 July 2007 (18.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference US2006095WO	
International application No. PCT/US2007/066481	International filing date (day/month/year) 12 April 2007 (12.04.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	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 AGUIAR, Joacy C. 41 Wilson Avenue Apt.-D4 Newark, New Jersey 07105 United States of America	State of Nationality BR	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
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 Brahmi Khemais e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 70

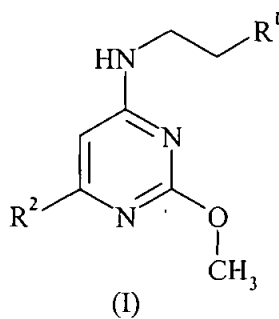
Form PCT/IB/306 (October 2005)

I/DBNRU7YX0

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 239/046	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/744,676	(32) Fecha 12/04/2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) DAVID STEFANY Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/11/2008		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 25/10/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 12/04/2007		N° publicación: WO 2007/121280	
No. de solicitud PCT/US2007/066481			
(54) Título: COMPUESTOS DE AMINO-PIRIMIDINA 2,6-SUSTITUIDOS-4-MONOSUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE PROSTAGLANDINA D2			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R¹ es 2,4-dicloro-fenilo o 4-trifluorometoxi-fenilo, y cuando R¹ es 2,4-dicloro-fenilo, entonces R² es 3-carboxi-pirrolidinilo, 3,5-di-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilo, 3-amino-piperidin-1-ilo, 4-amino-piperidin-1-ilo, 4-acetamida-piperidin-1-ilo, 1-metil-2-carboxi-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 3-(1-terc-butilsulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-tiomorfolin-4-ilcarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-aminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-(1-dimetilaminocarbonil-1-metil-etil)-fenilo, 3-carboximetil-piperidin-1-ilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-etilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-terc-butilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-trifluorometilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-[(1H-tetrazol-5-il)-aminocarbonil]-piperidin-1-ilo, 3-aminocarbonil-piperidin-1-ilo, 3-dimetilaminosulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo o 2-carboxi-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, y

cuando R¹ es 4-trifluorometoxi-fenilo, entonces R² es 3-(1-metil-1-carboxi-etil)-piperidinilo, 3-carboxi-piperidinilo, 3-metilsulfonilaminocarbonil-piperidin-1-ilo, 5-carboxi-tiofen-2-ilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del profármaco.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

Ácido 1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-3-carboxílico,

Ácido 2-(1-[2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-2-metil-propiónico,

2-[3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-propan-2-ol,

[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,

[6-(4-Amino-piperidin-1-il)-2-metoxi-pirimidin-4-il]-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amina,

N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidin-4-il)-acetamida,

Ácido 5-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,

[2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-propionil]-amida del ácido N,N-dimetilamida-2-sulfónico,

2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-2-metil-1-tiomorfolin-4-il-propan-1-ona,

2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-isobutiramida,

2-(3-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-fenil)-N,N-dimetil-isobutiramida,

Ácido (1-[6-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-acético,

Ácido 1-[2-metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carboxílico,

N-(1-[2-Metoxi-6-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,

N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-metanosulfonamida,

(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico,

(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico,

N-(1-[6-[2-(2,4-Dicloro-fenil)-etilamino]-2-metoxi-pirimidin-4-il]-piperidina-3-carbonil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida,

NIT : 800176089-2

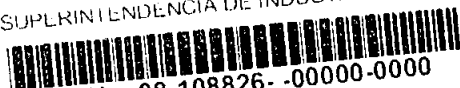
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Fecha: 2008-10-10 17:47:28 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTILYII Ene. 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

300 14775-841-073-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-108826- -00000-0000

Fecha: 2008-10-10 17:47:28

Dep. 2020 NUECREACION

Trá 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 155



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 []

Claudio M. Navas
Firma Responsable

Fecha _____

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 157

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	8 108826
	Solicitud internacional	PCT/US2007/066481
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7126
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 NOV. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall