



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 347 630**

② Número de solicitud: 200901191

⑤ Int. Cl.:
C07C 255/20 (2006.01)
C07C 255/23 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **29.04.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2010**

Fecha de la concesión: **29.08.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **08.09.2011**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

⑰ Titular/es: **Universitat Ramon Llull**
c/ Claravall, 1-3
08022 Barcelona, ES
Fundació Privada-Insitut Químic de Sarrià
CETS, Fundació Privada

⑱ Inventor/es: **Berzosa Rodríguez, Xavier y**
Borrell Bilbao, José Ignacio

⑳ Agente: **Carpintero López, Mario**

② Título: **Síntesis y usos de 4-cianopentanoatos y 4-cianopentenoatos sustituidos.**

③ Resumen:

Síntesis y usos de 4-cianopentanoatos y 4-cianopentenoatos sustituidos.

La presente invención se refiere a 4-clanopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 y 4-cianopentenoatos sustituidos de fórmula general 2 y a un procedimiento para su obtención.

ES 2 347 630 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

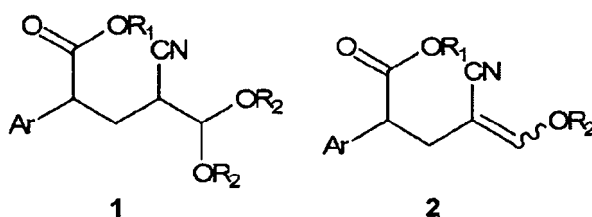
DESCRIPCIÓN

Síntesis y usos de 4-cianopentanoatos y 4-cianopentenoatos sustituidos.

5 Preparación y uso como precursores de compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos.

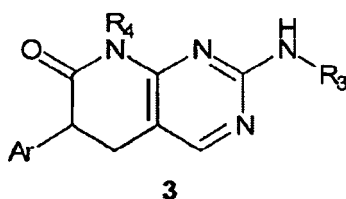
Campo de la técnica

10 La presente invención se refiere a 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 y 4-cianopentenoatos sustituidos de fórmula general 2 y a un procedimiento para su obtención. La invención se refiere asimismo al empleo de los 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 y 4-cianopentenoatos sustituidos de fórmula general 2 como intermedios de síntesis en la obtención de compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos.



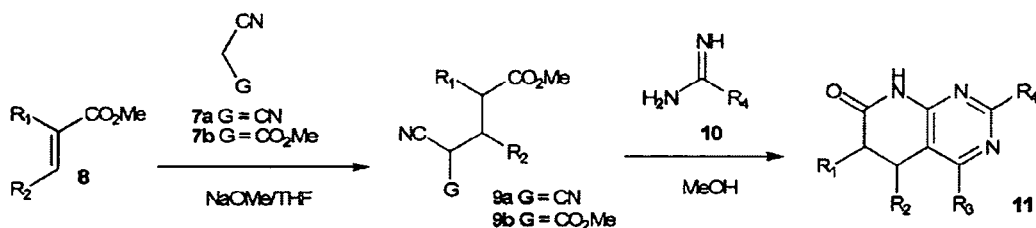
Estado de la técnica

25 Las Proteína Quinasas (PKs) se hallan implicadas en procesos tan diversos como la angiogénesis, restenosis, arteriosclerosis y, en particular, en los procesos de crecimiento tumoral. En consecuencia, el desarrollo de inhibidores selectivos de PKs se ha convertido en un área muy activa de investigación. Los compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos 3 y sus sales farmacéuticamente aceptables han demostrado ser inhibidores selectivos de diversas proteína quinasas. Concretamente KDR (kinase insert domaincontaining receptor) y FGFR (fibroblast growth factor receptor) quinasas (US709833B2). Este hecho hace que estos compuestos dihidropiridinónicos 3 tengan actividad antiproliferativa y por lo tanto sean útiles en el tratamiento o control del cáncer, concretamente en el caso de tumores sólidos.



45 Estos compuestos de fórmula general 3 donde R₄ puede ser H, alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alquenoilo o alquínilo sustituidos o no y R₃ y Ar pueden ser arilo o heteroarilo sustituidos o no se obtienen en la actualidad a partir del uracilo en un mínimo de seis etapas sintéticas (US709833B2).

50 En este entorno Borrell y colaboradores (Nuria Mont, Jordi Teixidó, C. Oliver Kappe, José I. Borrell, *Molecular Diversity* **2003** 7, 153-159) desarrollaron previamente una ruta sintética para la obtención de sistemas piridopirimidínicos referibles 11 por tratamiento de un éster α,β -insaturado 8 con un acetonitrilo con un sustituyente aceptor G (7a y 7b) y posteriormente con una guanidina o amidina sustituida 10.



12 R³ = NH₂, R⁴ = NH₂, alquilo, arilo
13 R³ = CH₃, R⁴ = NH₂, alquilo, arilo

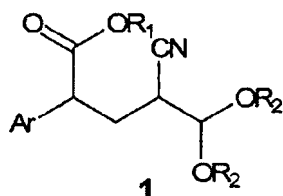
ES 2 347 630 B1

Estos sistemas piridopirimidínicos 11 presentan un grupo amina o alcohol en posición 4 del anillo de pirimidina. Para obtener piridopirimidinas 3 con un H en posición 4 en lugar del alcohol o la amina es necesario utilizar un acetonitrilo en el que G fuese un grupo aldehído. Por lo tanto el compuesto a utilizar sería el cianoacetaldehído, compuesto no accesible sintéticamente. Una alternativa al uso de cianoacetaldehído es el 3,3-dimetoxipropanonitrilo 5 donde R₂ es Me, que presenta el grupo aldehído protegido en forma de acetal. El grupo acetal no es un aceptor al contrario que el aldehído por lo que la acidez de los H del metileno presente en el 3,3-dimetoxipropanonitrilo disminuye drásticamente respecto los acetonitrilos usados por Borrell y colaboradores. Éste hecho hace necesaria la búsqueda de una base más fuerte que el NaOMe usado por Borrell y colaboradores. El 3,3-dimetoxipropanonitrilo da una reacción de eliminación por tratamiento con bases fuertes o bajo catálisis ácida generando 3-metoxiacrilonitrilo 10 (US 2002028962 (A1)). Sorprendentemente el uso de bases concretas como NaOH/DMF o *t*-ButOK/THF permiten la ionización del 3,3-dimetoxipropanonitrilo sin que tenga lugar la citada eliminación. Esto permite su uso para la obtención de 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 y 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 2 sobre los que se refiere la presente invención.

A la vista de lo expuesto anteriormente existe en el estado de la técnica la necesidad de proporcionar una ruta sintética más sencilla para la obtención de sistemas 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos 3. Esta ruta sintética pasa por la obtención de 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 o 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 2, pudiendo obtenerse compuestos de fórmula general 3 en dos etapas sintéticas.

Objeto de la invención

En un aspecto la invención se refiere por tanto a 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 donde



R₁ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

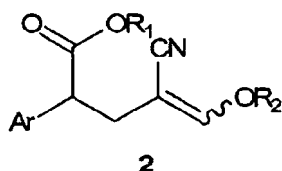
R₂ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

Ar puede ser arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

un naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro.

En otro aspecto la invención se refiere por tanto a 4-cianopentenoatos sustituidos de fórmula general 2 donde



R₁ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

R₂ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

Ar puede ser arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

ES 2 347 630 B1

un naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

5 un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro.

En una realización preferida el compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo formado por:

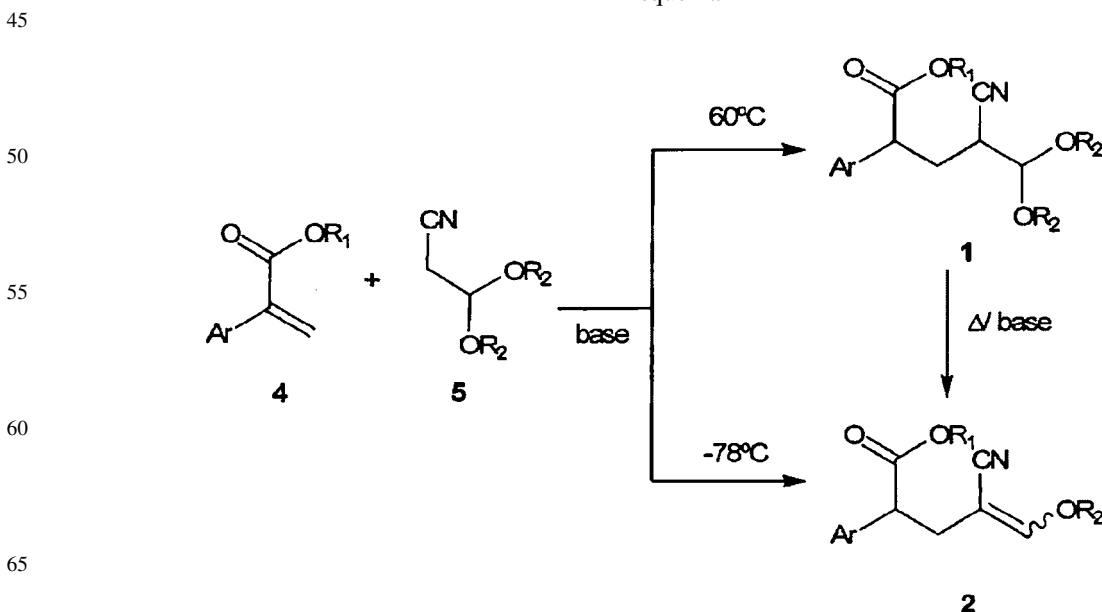
- 10 [1] 2-(2,6-diclorofenil)-4-ciano-5,5-dimetoxipentanoato de metilo
 [2] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-o-tolilpentanoato de etilo
 [3] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)pentanoato de metilo
 15 [4] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-(naftalen-1-il)pentanoato de metilo
 [5] 4-ciano-5,5-dimetoxi-3-fenilpentanoato de metilo.

20 En una realización preferida el compuesto de fórmula 2 se selecciona del grupo formado por:

- [6] 2-(2,6-diclorofenil)-4-ciano-5-metoxipent-4-enoato de metilo
 25 [7] 4-ciano-5-metoxi-2-o-tolilpent-4-enoato de etilo
 [8] 4-ciano-5-metoxi-2-(2-metoxifenil)pent-4-enoato de metilo
 [9] 4-ciano-5-metoxi-2-(naftalen-1-il)pent-4-enoato de metilo
 30 [10] 4-ciano-5-metoxi-3-fenilpent-4-enoato de metilo.

35 En otro aspecto la invención se refiere a un procedimiento de obtención de los 4-cianopentanoatos sustituidos 1 y 4-cianopentenoatos sustituidos 2 de fórmula general de la invención. Dicho procedimiento, en adelante procedimiento de la invención comprende tratar un éster α,β -insaturado de fórmula general 4 con un propionitrilo de fórmula general 5 en presencia de una base en un disolvente inerte. Cuando la reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas (-78°C) se obtiene mayoritariamente el 4-cianopentanoato sustituido de fórmula general 1 mientras que si la reacción se hace a temperaturas mayores (60°C) el compuesto mayoritario es el 4-cianopentenoato sustituido de fórmula general 2. La obtención de 4-cianopentenoatos sustituidos de fórmula general 2 también es posible por calefacción de los 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 en presencia de una base. La reacción de adición conjugada se representa en el Esquema 1, donde R₁, R₂ y Ar tienen el significado anteriormente definido.

Esquema 1



ES 2 347 630 B1

En una realización particular del procedimiento de invención la base utilizada es un alcóxido alcalino como por ejemplo tert-butóxido potásico o un hidróxido alcalino como por ejemplo hidróxido sódico. El disolvente inerte es un disolvente que no interfiere en la reacción y puede seleccionarse de un amplio grupo de disolventes orgánicos convencionales. En una realización particular se utiliza un disolvente de tipo éter, preferiblemente tetrahidrofurano u otros tipos de disolventes como dimetilformamida.

Los 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 1 y los 4-cianopentanoatos sustituidos de fórmula general 2 obtenidos pueden purificarse y/o aislarse del medio de reacción según procedimientos que los expertos en la técnica conocen, por ejemplo procedimientos cromatográficos o destilación.

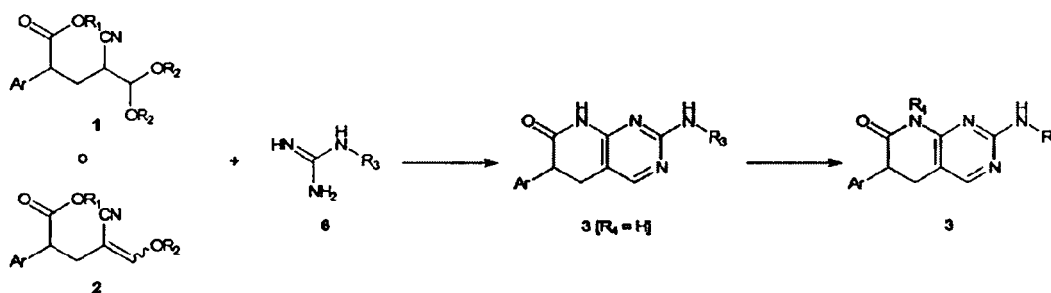
Si los compuestos de fórmula general 1 o 2 se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente diastereoisómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales que los expertos en la técnica conocen, por ejemplo procedimientos cromatográficos.

En otro aspecto de la invención se relaciona el empleo de los compuestos de fórmula general 1 y 2 como precursores en la síntesis de compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos 3. En este sentido la presente invención se relaciona por tanto con un procedimiento para la preparación de sistemas dihidropirimidinónicos sustituidos 3 que comprende el paso a través de un compuesto de fórmula general 1 o 2 y que de acuerdo con una realización particular del mismo comprende las siguientes etapas de reacción (Esquema 2):

a) ciclación del 4-cianopentanoato sustituido 1 o 4-cianopentenoato sustituido 2 por reacción con una guanidina o sal de guanidina sustituida de fórmula general 6, donde R_3 puede ser H, alquilo C_{1-6} , arilo, sustituido o no, y heteroarilo, sustituido o no, obteniéndose un compuesto de fórmula general 3 con $R_4 = H$.

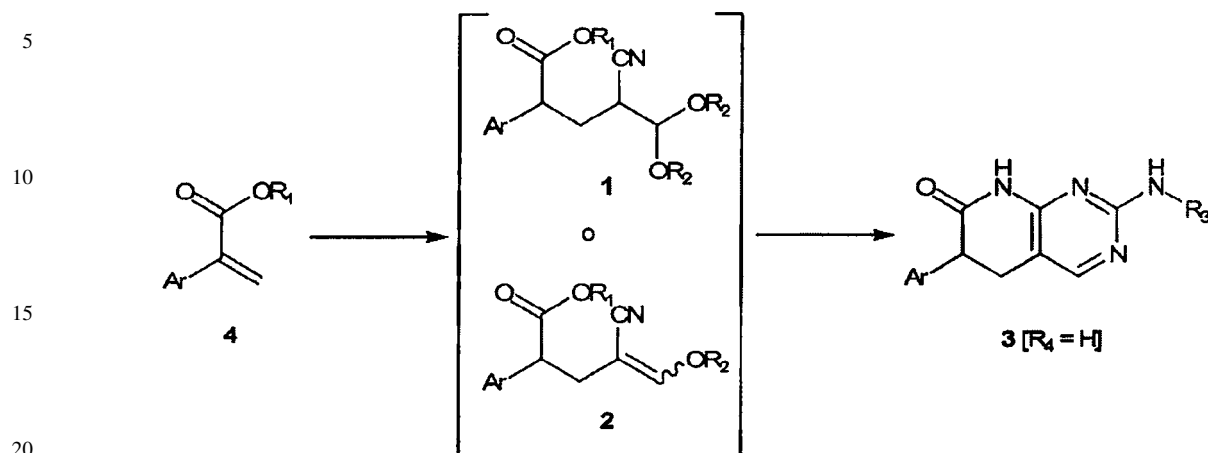
b) si se desea se puede derivatizar el nitrógeno lactámico en posición 8. Este puede ser arilado por tratamiento con haluros de arilo en presencia de CuI, un ligando 1,2-diamina y un carbonato alcalino como base o alquilado por reacción con un haluro de alquilo en presencia de una base como hidruro sódico. Así se obtienen compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos 3.

Esquema 2



En una realización particular, el procedimiento de obtención de compuestos 5,8-dihidro-6H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona sustituidos 3 donde R_4 es H se lleva a cabo sin aislar intermedio de fórmula general 1 o 2 tal y como se representa en el Esquema 3. De acuerdo con esta realización particular se hace reaccionar un éster α,β -insaturado de fórmula general 4 con un propionitrilo de fórmula general 5 en presencia de tert-butóxido potásico. Se neutraliza con ácido acético, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade la sal de guanidina 6 en presencia de piridina o Na_2CO_3 . Si la sal de guanidina es un carbonato no es necesario añadir ninguna base. Se deja reaccionar a $150^\circ C - 180^\circ C$ bajo agitación obteniéndose el compuesto de fórmula general 3 con un rendimiento mayor.

Esquema 3



En una realización preferente R₃ es un grupo alquilo C₁₋₆, arilo, preferentemente fenilo o H.

A continuación, para una mejor comprensión de la presente invención, sin que deba ser interpretado como limitaciones a la misma, se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Obtención del 2-(2,6-diclorofenil)-4-ciano-5-metoxipent-4-enoato de metilo (2, R₁ = Me, R₂ = Me, Ar = 2,6-diclorofenil)

A una disolución de 1,15 g (5 mmol) de 4 (R₁ = Me Ar = 2,6-diclorofenil) en 0,85 mL (7,5 mmol) de 5 (R₂ = Me) se añadieron 50 mL de disolución 0,1M de t-ButOK en THF. Se agitó a 60°C durante 5 min. Se neutralizó con AcOH glacial. Se eliminó el disolvente a P reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash y posteriormente por destilación. Se obtuvieron 0,96 g (3 mmol, 61%) de aceite amarillo correspondiente a la mezcla de diastereoisómeros del producto deseado. Se describe espectroscópicamente de isómero mayoritario (E). IR (KBr) ν_{max}: 2949, 2209, 17,39, 1645, 1437, 1266, 1222, 783. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz), 6.69 (s), 4.68 (dd, J³ = 10.0 Hz, J³ = 5.5 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (dd, J³ = 5.5 Hz, J² = 14.4), 2.92 (dd, J³ = 10.0 Hz, J² = 14.4). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.7, 161.1, 134.4, 129.0, 128.6, 119.3, 89.3, 61.6, 52.5, 45.4, 25.5. HRMS (EI⁺) m/z calculado para C₁₄H₁₃Cl₂NO₃ 313.0272. Obtenido 313.0271.

Obtención del 6-(2,6-diclorofenil)-5,6-dihidro-2-(fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (3, R₃ = Ph, R₄ = H, Ar = 2,6-diclorofenil)

A una disolución de 0.46 g (2 mmol) de 4 (R₁ = Me Ar = 2,6-diclorofenil) en 0,35 mL (3 mmol) de 5 (R₂ = Me) se añadieron 20 mL de disolución 0,1M de t-ButOK en THF. Se agitó a T_{amb} durante 5 min. Se neutralizó con AcOH glacial. Se realizó un filtrado cromatográfico usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil 200 mL de mezcla AcOEt/Hexano 1:1. Se eliminó el disolvente a P reducida. Se añadieron al residuo 1,07 g (6 mmol) de carbonato de fenilguanidina 6 (R₃ = Ph) y se calentó la mezcla a 150°C bajo agitación durante una noche. Se suspendió el residuo sólido en MeOH, se filtró y se lavó con agua y posteriormente con MeOH. Se obtuvieron 0,28 g (0,7 mmol, 36%) de sólido blanco. IR (KBr) ν_{max}: 3289, 3204, 3145, 1685, 16,02, 1579, 1498, 1446, 1241, 756. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.96 (s), 9.41 (s), 8.19 (s), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz), 7.52 (d, J = 7.9 Hz), 7.39 (t, J = 8,1 Hz), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.3 Hz), 4.76 (dd, J³ = 13,8 Hz, J² = 8.0 Hz), 3.23 (m), 2.99 (dd, J³ = 15.8 Hz, J² = 8.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.8, 158.8, 157.4, 155.6, 140.7, 135.3, 134.9, 134.8, 129.9, 129.8, 128.4 (2C), 121.0, 118.6 (2C), 104.3, 43.3, 25.0. HRMS (FAB⁺) m/z calculado para C₁₉H₁₄Cl₂N₄O 385.0623. Obtenido 385.0622.

Obtención del 2-amino-5,6-dihidro-6-(naftalen-1-il)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (3, R₃ = H, R₄ = H, Ar = naftil)

A una disolución de 0.45 g (2 mmol) de 4 (R₁ = Me, Ar = naftil) en 0,35 mL (3 mmol) de 5 (R₂ = Me) se añadieron 20 mL de disolución 0,1M de t-ButOK en THF. Se agitó a T_{amb} durante 5 min. Se neutralizó con AcOH glacial. Se realizó un filtrado cromatográfico usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil 200 mL de mezcla AcOEt/Hexano 1:1. Se eliminó el disolvente a P reducida. Se añadieron al residuo 0,54 g (6 mmol) de carbonato de

ES 2 347 630 B1

guanidina 6 ($R_3 = H$) y 4 mL de piridina y se calentó la mezcla en microondas 1 h a 180°C. Se añadió agua a la disolución, se filtró el precipitado obtenido y se lavó éste con agua y posteriormente con MeOH. Se obtuvieron 0,26 g (0,9 mmol, 44%) de sólido blanco. IR (KBr) ν_{\max} : 3368, 3331, 3161, 2895, 1682, 1630, 1573, 1497, 1231, 776. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.80 (s), 8.10 (m), 7.95 (m), 7.90 (s), 7.85 (d, J = 8.1 Hz), 7.54 (m, 2H), 7.45 (t, J = 11 Hz), 7.35 (d, J = 7.1 Hz), 6.40 (s, 2H), 4.70 (t, J = 8.5 Hz), 3.08 (d, J = 8.5 Hz). ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.3, 162.5, 158.0, 155.6, 135.3, 133.6, 131.2, 128.7, 127.5, 126.1, 125.6, 125.4, 125.2, 124.0, 103.5, 42.9, 27.9. HRMS (FAB⁺) m/z calculado para $C_{17}H_{14}N_4O$ 291.1246. Obtenido 291.1247.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

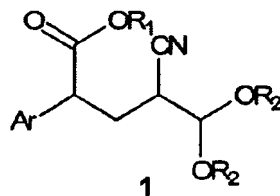
65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general 1,

5

10



15

donde,

R₁ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

20

R₂ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

Ar puede ser arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

25

un naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

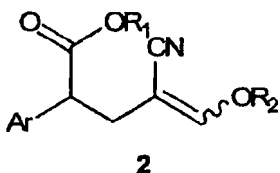
un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro.

30

2. Compuesto de fórmula general 2,

35

40



45

donde,

R₁ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

50

R₂ puede ser un radical alquilo C₁₋₆ y donde

Ar puede ser arilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

55

un naftilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro;

un heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, haluro.

60

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es arilo preferiblemente naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haluro.

65

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Ar es arilo preferiblemente naftilo o fenilo, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆ y haluro.

ES 2 347 630 B1

5. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo formado por:

[1] 2-(2,6-diclorofenil)-4-ciano-5,5-dimetoxipentanoato de metilo

[2] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-o-tolilpentanoato de etilo

[3] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-(2-metoxifenil)pentanoato de metilo

[4] 4-ciano-5,5-dimetoxi-2-(naftalen-1-il)pentanoato de metilo

[5] 4-ciano-5,5-dimetoxi-3-fenilpentanoato de metilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 2 seleccionado del grupo formado por:

[6] 2-(2,6-diclorofenil)-4-ciano-5-metoxipent-4-enoato de metilo

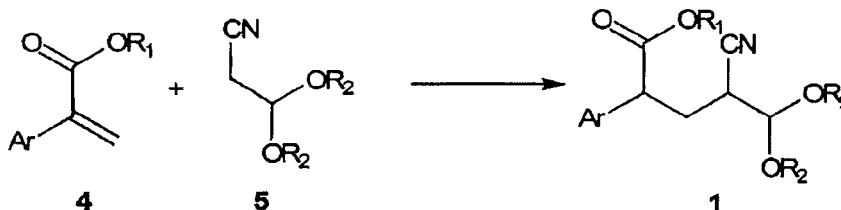
[7] 4-ciano-5-metoxi-2-o-tolilpent-4-enoato de etilo

[8] 4-ciano-5-metoxi-2-(2-metoxifenil)pent-4-enoato de metilo

[9] 4-ciano-5-metoxi-2-(naftalen-1-il)pent-4-enoato de metilo

[10] 4-ciano-5-metoxi-3-fenilpent-4-enoato de metilo.

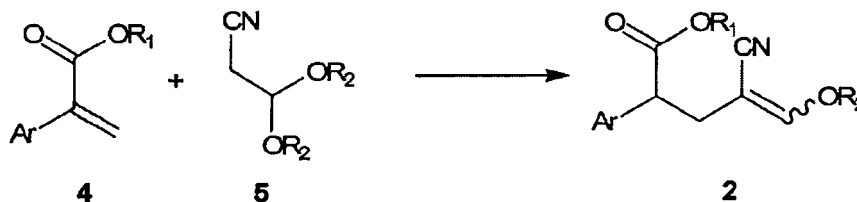
7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula general 5 en presencia de una base.



8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 7, donde la base se selecciona entre un alcóxido alcalino y un hidróxido alcalino.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 1 según la reivindicación 7 o 8, donde el alcóxido alcalino es tert-butoxido potásico y el hidróxido alcalino es NaOH.

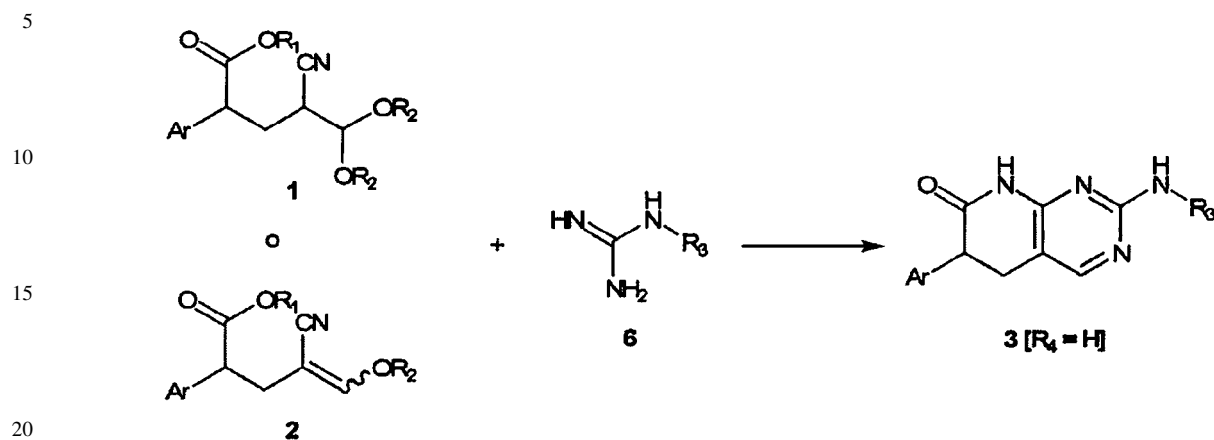
10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 2 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula general 5 en presencia de una base.



11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 2 según la reivindicación 10, donde la base se selecciona entre un alcóxido alcalino y un hidróxido alcalino.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 2 según la reivindicación 10 o 11, donde el alcóxido alcalino es tert-butoxido potásico y el hidróxido alcalino es NaOH.

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_4 es H, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general 1 o 2 con un compuesto de fórmula general 6 o una sal de éste en presencia de una base.



14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H según la reivindicación 13, donde la base se selecciona entre un alcóxido alcalino, un carbonato o una amina.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H según la reivindicación 13 o 14, donde el alcóxido alcalino es NaOMe, el carbonato es Na_2CO_3 y la amina es piridina.

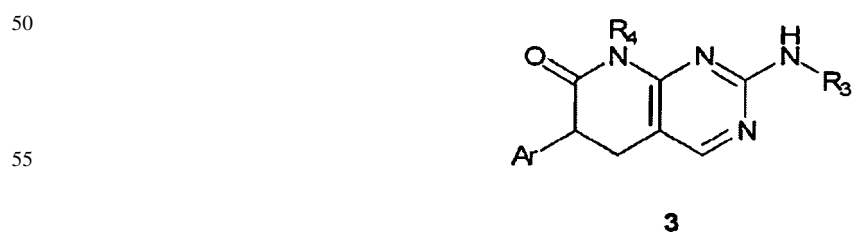
16. Un procedimiento one-pot para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula general 5 en presencia de una base.

17. Un procedimiento one-pot para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H según la reivindicación 16 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general 4 con un compuesto de fórmula general 5 en presencia de una base y a continuación con un compuesto de fórmula general 6 en presencia de una segunda base.

18. Un procedimiento one-pot para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H según las reivindicaciones 16 y 17 donde la primera base se selecciona entre un alcóxido alcalino y un hidróxido alcalino y la segunda base se selecciona entre un alcóxido alcalino, un carbonato o una amina.

19. Un procedimiento one-pot para la preparación de un compuesto de fórmula 3 donde R_4 es H según cualquiera de las reivindicaciones de 16 a 18 donde el alcóxido alcalino es NaOMe o tert-butóxido potásico, el hidróxido alcalino es NaOH, el carbonato es Na_2CO_3 y la amina es piridina.

20. Empleo de un compuesto de fórmula general 3 donde R_4 es H como intermedio de síntesis en la preparación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_4 puede ser alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, alqueno o alquino sustituidos o no.



60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 347 630

② N° de solicitud: 200901191

③ Fecha de presentación de la solicitud: **29.04.2009**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	N MONT et al., Molecular Diversity 2003, vol. 7, páginas 153-159. "A one-pot microwave-assisted synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines", esquema 2, resumen. (Citada en la solicitud)	1-20
A	J L FALCÓ et al, Molecular Diversity 2003, vol. 6, páginas 3-11. "Solid-phase synthesis of 2-substituted 4-amino-7-exo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[2,3-d]pyrimidines: An example of cyclization-assisted cleavage", esquemas 1 y 3, resumen.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

07.06.2010

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C 255/20 (2006.01)

C07C 255/23 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,CAS,REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.06.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-20	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Molecular Diversity 2003, vol. 7, páginas 153-159	2003
D02	Molecular Diversity 2003, vol. 6, páginas 3-11	2003

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmulas (1) y (2) y el procedimiento para su preparación (reivindicaciones 1-12), también se reivindica un procedimiento para la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas sustituidas de fórmula general (3) (reivindicación 13) por reacción de los compuestos (1) y (2) o mezclas de ellos con el derivado de guanidina (6).

Los compuestos de fórmulas (1) y (2) de las reivindicaciones 1 y 2 de la solicitud no se han encontrado divulgados en el estado de la técnica, por tanto son nuevos. Los documentos D1 y D2 divulgan síntesis de 4-amino-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidinas sustituidas en posición 2, los compuestos de fórmula (3) de la solicitud no presentan sustituyente en la posición 4, tal como los compuestos (10) de D1 y (6) de D2 y por tanto su síntesis es distinta a la propuesta en la solicitud (ver esquema 2 de D1 y esquemas 1,2 y 3 de D2), además puesto que los compuestos de partida (1) y (2) son nuevos el procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (3) de la solicitud es nuevo y tiene actividad inventiva.

Por tanto, se considera que las reivindicaciones 1-20 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.