

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 947**

51 Int. Cl.:
C07D 239/32 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 239/38 (2006.01)
C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/50 (2006.01)
C07D 239/52 (2006.01)
C07D 239/56 (2006.01)
C07D 279/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02804468 .3**
- 96 Fecha de presentación: **27.11.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1458687**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **Compuestos de pirimidina como inhibidores de la interleucina 12 (IL-12)**

30 Prioridad:
30.11.2001 US 742
10.07.2002 US 192347

73 Titular/es:
SYNTA PHARMACEUTICALS CORPORATION
45 HARTWELL AVENUE
LEXINGTON, MA 02421, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.04.2012

72 Inventor/es:
ONO, Mitsunori;
SUN, Lijun;
PRZEWLOKA, Teresa;
ZHANG, Shijie;
KOSTIK, Elena;
YING, Weiwen;
WADA, Yumiko;
KOYA, Keizo;
WU, Yaming;
ZHOU, Dan y
TATSUTA, Noriaki

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.04.2012

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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

ES 2 377 947 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina como inhibidores de la interleucina 12 (IL-12).

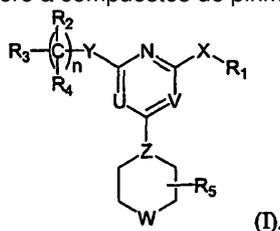
5 **Antecedentes**

La interleucina 12 (IL-12) es una citocina heterodimérica (p70) compuesta por dos subunidades (p35 y p40) y ejerce una función esencial en la respuesta inmunitaria, potenciando la resistencia innata y la inmunidad adaptativa específica de antígeno. Trinchieri (1993), *Immunol. Today* 14: 335. Por ejemplo, promueve las respuestas por linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th1) y, por lo tanto, la inmunidad mediada por células. Chan *et al.* (1991), *J. Exp. Med.* 173: 869; Seder *et al.* (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 10188; Manetti *et al.* (1993), *J. Exp. Med.* 177: 1199; y Hsieh *et al.* (1993), *Science* 260: 547. La hiperproducción de IL-12 provoca respuestas excesivas de Th1 y puede dar lugar a trastornos inflamatorios como la diabetes mellitus insulino-dependiente, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la psoriasis, la enfermedad de Crohn o la sepsis. Véase, por ejemplo, Gately *et al.* (1998), *Annu. Rev. Immunol.* 16: 495; y Abbas *et al.* (1996), *Nature* 383: 787. Por lo tanto, la inhibición de la hiperproducción de la IL-12 es una estrategia para el tratamiento de las enfermedades mencionadas. Trembleau *et al.* (1995), *Immunol. Today* 16: 383; y Adorini *et al.* (1997), *Chem. Immunol.* 68: 175. Por ejemplo, la hiperproducción de IL-12 y las consiguientes respuestas excesivas de tipo Th1 se pueden inhibir mediante la modulación de la producción de IL-12. Un compuesto que disminuya la producción de IL-12 se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Ma *et al.* (1998), *Eur. Cytokine Netw.*, 9: 54.

Otras referencias son: WO00/62778, US 6384032 y NISHGAKI *et al.*, "Tetrahedron Letters", vol. 7, 1969, páginas 539-542.

25 **Características de la invención**

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de pirimidina de fórmula (I):

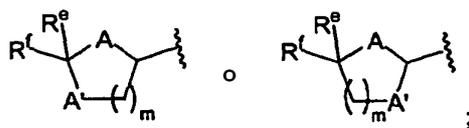


30 R₁ es



[en adelante denominado NC(R^aR^b)]; R₂ y R₄ son, independientemente, R^c, halógeno, nitro, ciano, isotionitro, SR^c u OR^c; o R₂ y R₄, en conjunto, son carbonilo; R₃ es R^c, alqueno, alquino, OR^c, OC(O)R^c, SO₂R^c, S(O)R^c, S(O₂)NR^cR^d, SR^c, NR^cR^d, NR^cCOR^d, NR^cC(O)OR^d, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cSO₂R^d, COR^c, C(O)OR^c o C(O)NR^cR^d; R₅ es H o alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; X es O, S, S(O), S(O₂) o NR^c; Y es un enlace covalente, CH₂, C(O), C=N-R^c, C=N-SR^c, O, S, S(O), S(O₂) o NR^c; Z es N o CH; uno de entre U y V es N y el otro es CR^c; y W es O, S, S(O), S(O₂), NR^c o NC(O)R^c; en el que R^a y R^b son, independientemente, H, alquilo, arilo, heteroarilo; y R^c y R^d son, independientemente, H, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo o alquilcarbonilo. Debe apreciarse que el átomo de la izquierda de cualquiera de los grupos sustituidos descritos anteriormente es el más próximo al anillo de pirimidina. Debe apreciarse asimismo que, cuando n es 2 o mayor, el compuesto de pirimidina descrito puede presentar dos o más restos C(R₂R₄) diferentes, o, cuando existe más de un grupo sustituido que contiene R^c en un compuesto de pirimidina, los restos R^c pueden ser idénticos o distintos. Las mismas reglas se aplican en otras situaciones similares. Además, debe apreciarse que R^c puede ser un sustituyente monovalente o bivalente.

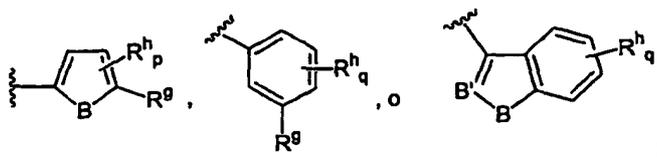
Haciendo referencia a la fórmula (I), en un subgrupo de los compuestos de pirimidina según la presente invención, U puede ser N, V puede ser CH, Z puede ser N y W puede ser O. Además, X puede ser O o NR^c; R^c puede ser H, metilo, etilo o acetilo; Y puede ser un enlace covalente, O, S o CH₂, y n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas formas de realización, R₃ es arilo, heteroarilo (por ejemplo, piridinilo), OR^c, SR^c, C(O)OR^c, NR^cR^d o C(O)NR^cR^d. En otras formas de realización, R₃ es



en los que A y A' son independientemente O, S o NH; R^c y R^d son independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo; y m es 1 o 2.

5

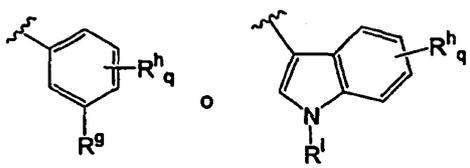
En este subgrupo de compuestos de pirimidina, R^a o R^b son preferentemente



10 en los que B es NRⁱ, O o S; B' es N o CRⁱ; R^g es H, halógeno, CN, alquilo, ciclilo, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, alquilamino o alquilaminocarbonilo; R^h es H, halógeno, NO₂, CN, alquilo, arilo, heteroarilo, OR^c, OC(O)R^c, SO₂R^c, S(O)R^c, S(O₂)NR^cR^d, SR^c, NR^cR^d, NR^cCOR^d, NR^cC(O)OR^d, NR^cC(O)NR^d, NR^cSO₂R^d, COR^c, C(O)OR^c o C(O)NR^cR^d; Rⁱ es H, alquilo o alquilcarbonilo; p es 0, 1 o 2; y q es 0, 1, 2, 3 o 4.

15

R^a o R^b son preferentemente



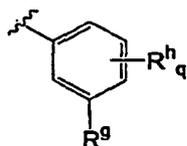
20 en los que R^g es H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, halógeno o metoxicarbonilo; R^h es F, Cl, CN, metilo, metoxi, etoxi, OC(O)CH₃, OC(O)C₂H₅, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, C(O)NH₂, NHC(O)CH₃ o S(O₂)NH₂; Rⁱ es H, metilo, etilo o acetilo; y q es 0, 1 o 2.

25 Otro subgrupo de los compuestos de pirimidina de fórmula (I) se caracteriza por que R₂ y R₄ son H; R₃ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o alquilcarbonilo; R₅ es H o alquilo; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; X es NR^c; Y es un enlace covalente, CH₂, C(O), C=N-R^c, C=N-OR^c, C=N-SR^c, O, S, S(O), S(O₂) o NR^c; Z es N o CH; uno de entre U y V es N y el otro es CR^c; y W es O, S, S(O), S(O₂), NR^c o NC(O)R^c; en el que R^a y R^b son, independientemente, H, alquilo, arilo, heteroarilo; y R^c es H, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo o alquilcarbonilo.

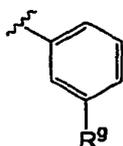
30

En este subgrupo de compuestos de pirimidina, preferentemente uno de entre R^a y R^b es H o alquilo; y el otro es arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos con R^g y R^h; siendo R^g halógeno, CN, alquilo, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, hidroxialquilo, alquilamino o alquilaminocarbonilo; siendo R^h halógeno, CN, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo; y siendo q 0, 1, 2, 3 o 4.

35



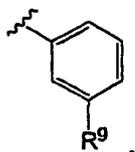
(por ejemplo,



40

tal como 3-metilfenilo); donde R^g es H, alquilo, alcoxilo, metoxicarbonilo o halógeno; R^h es halógeno, CN, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo; y q es 0, 1, 2, 3 o 4.

5 En algunas formas de realización, X es NH; Y es O; n es 2, o R_3 es heteroarilo (por ejemplo, piridinilo o 1-oxipiridinilo) o heterociclilo (por ejemplo, 1H-piridin-2-ona). En otras formas de realización, U es N; V es CH; y R_3 es heteroarilo o heterociclilo. Preferentemente, X es NH; Y es O; n es 2; y uno de entre R^a y R^b es H; y el otro es



10 en el que R^g puede ser CN, hidroxialquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo (por ejemplo, $C(O)OCH_3$) o halógeno (F, Cl, Br o I) cuando R_3 es heteroarilo (por ejemplo, piridinilo), o R^g puede ser halógeno (por ejemplo, I), alquilo (por ejemplo, metilo) o alquiloxicarbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) cuando R_3 es heterociclilo (por ejemplo, 1H-piridin-2-ona).

15 Los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo mencionados anteriormente incluyen restos sustituidos y no sustituidos. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), reemplazando cada uno de ellos un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes comprenden de manera no limitativa, halógenos (F, Cl, Br o I), grupos hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, carbonilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfamido, alquilo, alquenilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, estando los grupos alquilo, alquenilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano o nitro.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ter-butilo y n-pentilo. Análogamente, el término "alquenilo" o "alquinilo" se refiere a un alquenilo de cadena lineal o ramificada o a un grupo alquinilo que contiene hasta 6 átomos de carbono.

30 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo (monocíclico o bicíclico) que presenta, como mínimo, un anillo aromático. Los ejemplos de restos arilo comprenden de manera no limitativa, fenilo, naftilo y pirenilo.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo (monocíclico o bicíclico) que presenta, como mínimo, un anillo aromático que contiene, como mínimo, un heteroátomo tal como O, N o S como parte del sistema de anillo, siendo el resto átomos de carbono. Los ejemplos de restos heteroarilo comprenden de manera no limitativa furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinazolinilo e indolilo.

40 Los términos "ciclilo" y "heterociclilo" se refieren a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico parcial o totalmente saturado que presenta de 4 a 14 átomos de anillo. Un anillo heterociclilo contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, O, N o S) como parte del sistema de anillo, siendo el resto átomos de carbono. Son ejemplos de anillos de ciclilo y heterociclilo el ciclohexano, la piperidina, la piperacina, la morfolina, la tiomorfolina, el 1,4-oxazepam y la 1H-piridin-2-ona.

El término "sulfanilo" se refiere a un grupo tio.

A continuación se indican unos ejemplos de compuestos según la presente invención:

45 N-[2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 1)

N-(2-n-butoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 2)

50 N-(2-(4-hidroxi-butil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 3)

N-[2-(2-[1,3]dioxan-2-il-etil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 4)

55 N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[2-(3-metoxi-propil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 5)

3-{4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il-sulfanil}-propan-1-ol (compuesto 6)

3-{2-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-sulfanil}-propan-1-ol (compuesto 7)

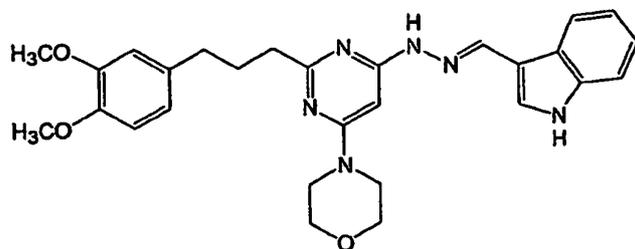
ES 2 377 947 T3

- N-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metoxi)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 8)
- 5 N-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 9)
- N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 10)
- N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 11)
- 10 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 12)
- N-(3-etil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 13)
- 15 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 14)
- N-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-N'-(1-m-tolil-etiliden)-hidracina (compuesto 15)
- N-[1-(1H-indol-3-il)-etiliden]-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 16)
- 20 3-metil-benzaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima (compuesto 17)
- 1H-indol-3-carbaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima (compuesto 18)
- 25 N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 19)
- N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 20)
- butil-{4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-amina (compuesto 21)
- 30 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 22)
- N-(3-metilbenciliden)-N'-(5-metil-6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)hidracina (compuesto 23)
- 35 N-(3-metil-benciliden)-N'-(2-fenil-6-tiomorfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidracina (compuesto 24)
- 3-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-propionato de etilo (compuesto 25)
- N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 26)
- 40 1-(2-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-iloxi}-etil)-1H-piridin-2-ona (compuesto 27)
- N-(3-yodo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 28)
- 45 N-(3-fluoro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 29)
- N-(3-cloro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 30)
- N-(3-bromo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (compuesto 31)
- 50 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoato de metilo (compuesto 32)
- 1-(2-{4-[N'-(3-yodo-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-iloxi}-etil)-1H-piridin-2-ona (compuesto 33)
- 55 N-metilamida de ácido 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoico (compuesto 34)
- (3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-fenil)-metanol (compuesto 35)
- 60 N,N-dietil-4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-butiramida (compuesto 36)
- 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona (compuesto 37)
- 65 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-N-piridin-4-il-metil-butiramida (compuesto 38)
- 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-N-piridin-4-il-butiramida (compuesto 39).

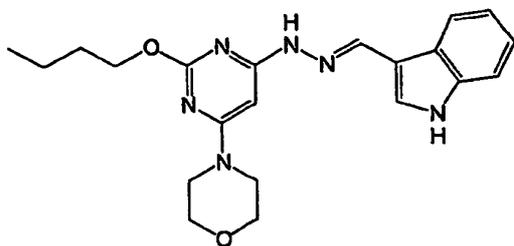
Sus estructuras se representan a continuación:

Compuesto 1:

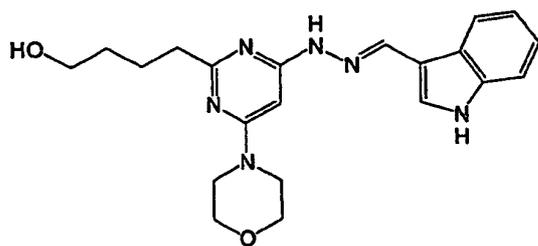
5



Compuesto 2:

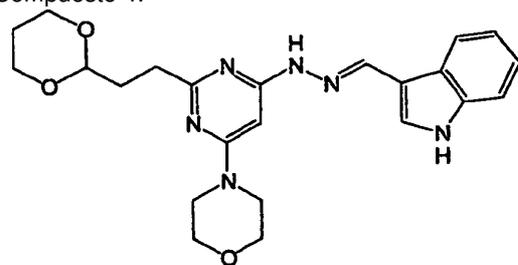


Compuesto 3:

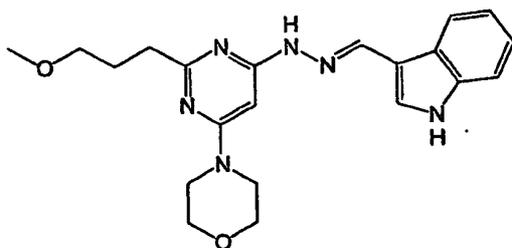


10

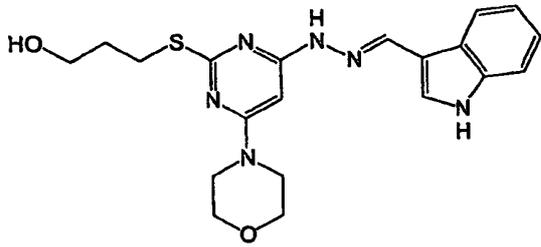
Compuesto 4:



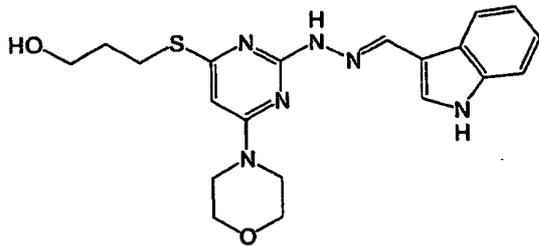
Compuesto 5:



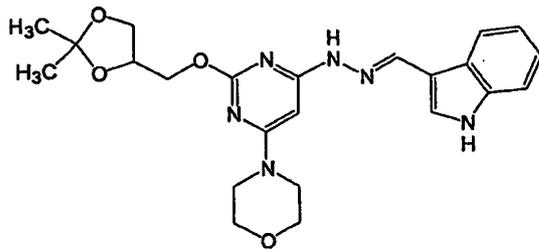
Compuesto 6:



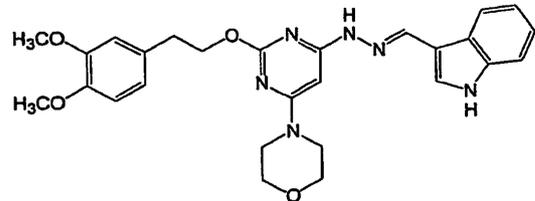
Compuesto 7:



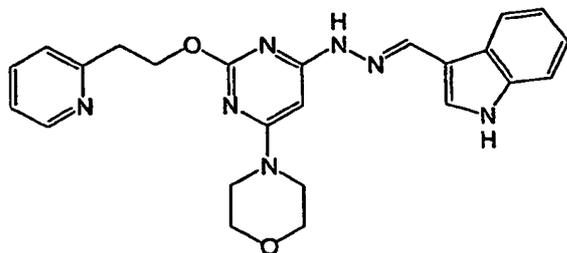
5 Compuesto 8:



Compuesto 9:

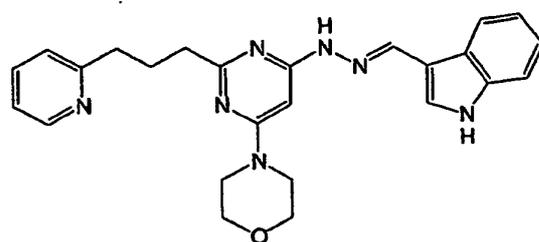


Compuesto 10:

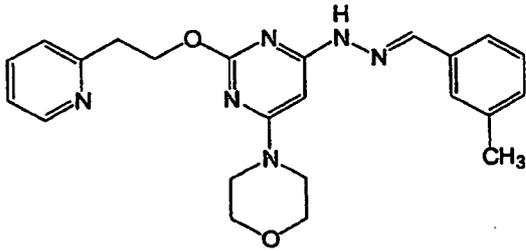


10

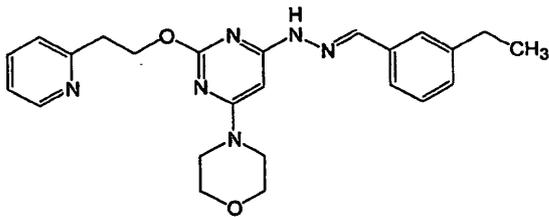
Compuesto 11:



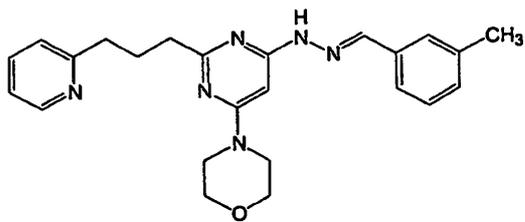
Compuesto 12:



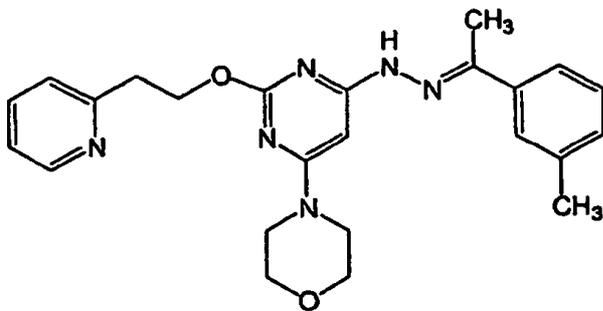
Compuesto 13:



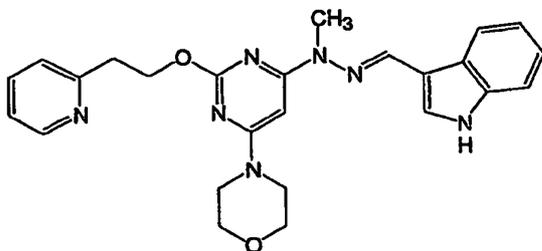
5 Compuesto 14:



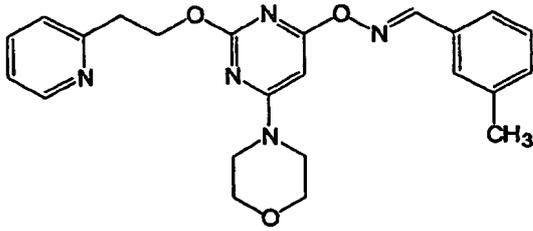
Compuesto 15:



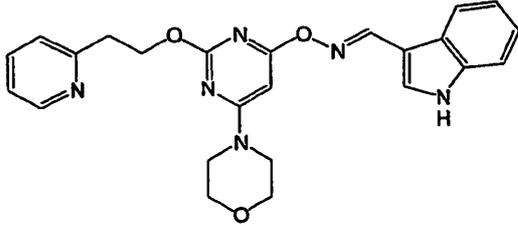
Compuesto 16:



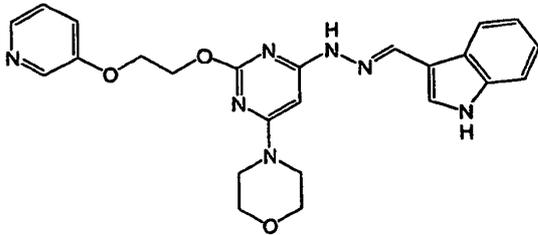
10 Compuesto 17:



Compuesto 18:

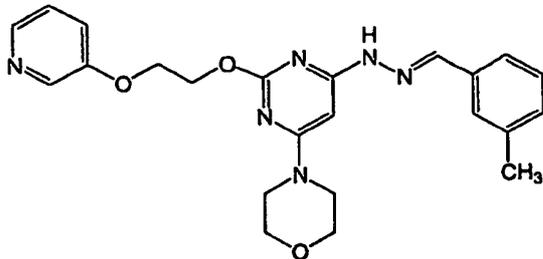


Compuesto 19:

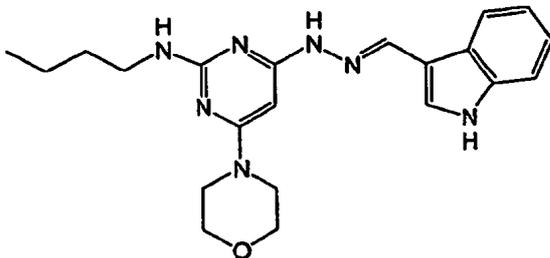


5

Compuesto 20:

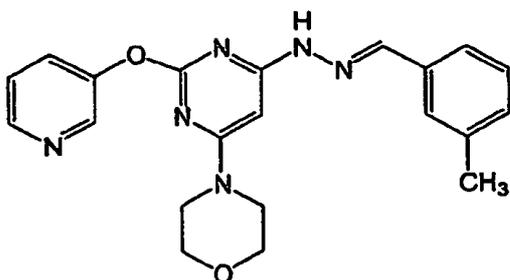


Compuesto 21:

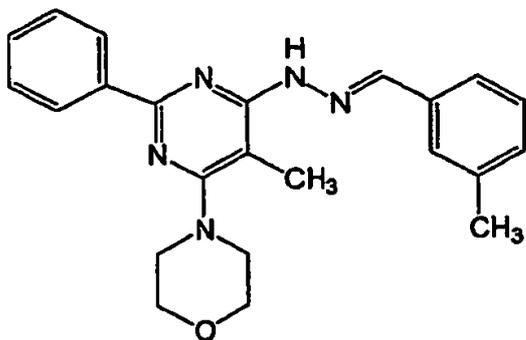


10

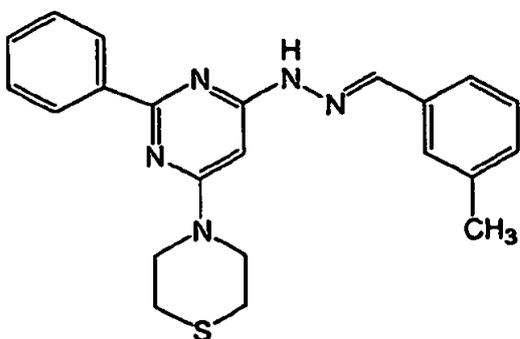
Compuesto 22:



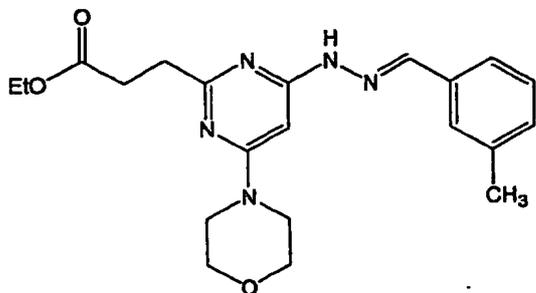
Compuesto 23:



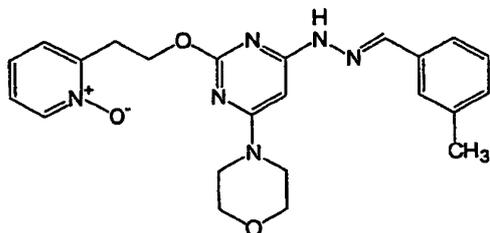
Compuesto 24:



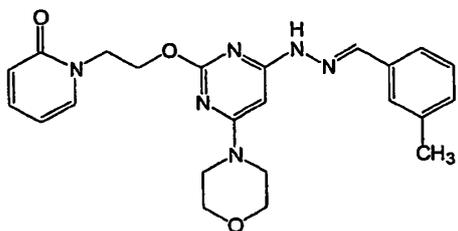
5 Compuesto 25:



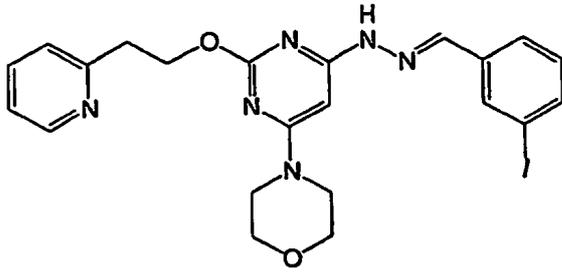
Compuesto 26:



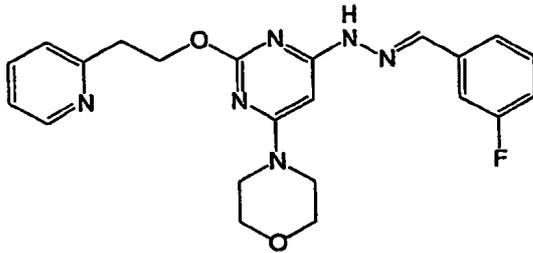
Compuesto 27:



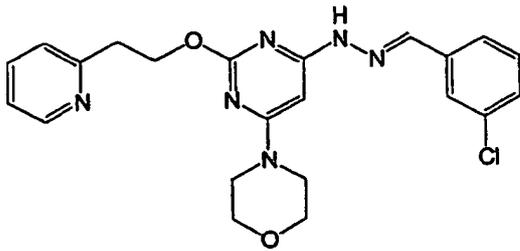
Compuesto 28:



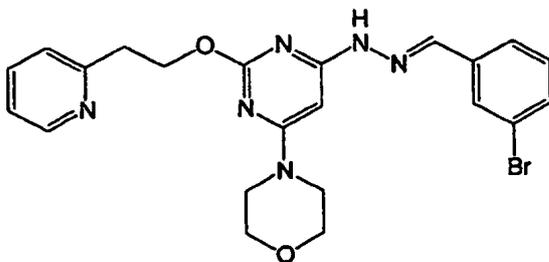
Compuesto 29:



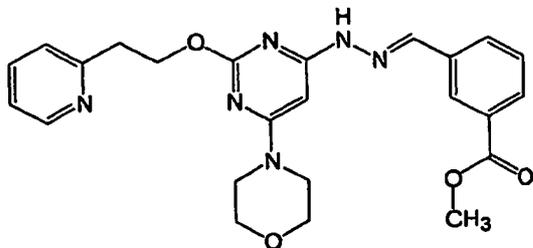
5 Compuesto 30:



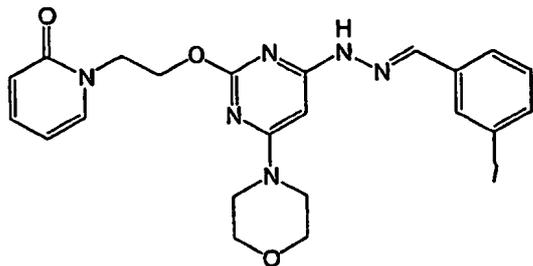
Compuesto 31:



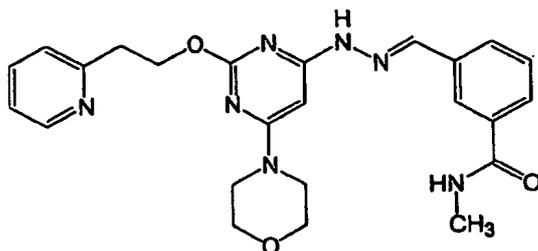
Compuesto 32:



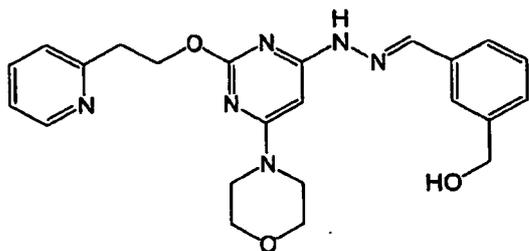
Compuesto 33:



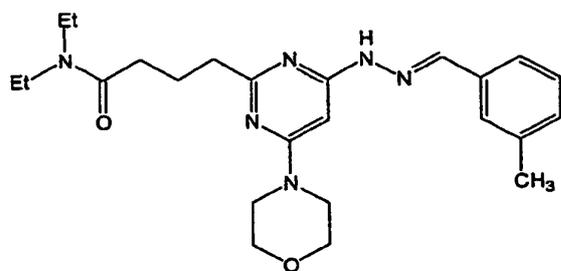
Compuesto 34:



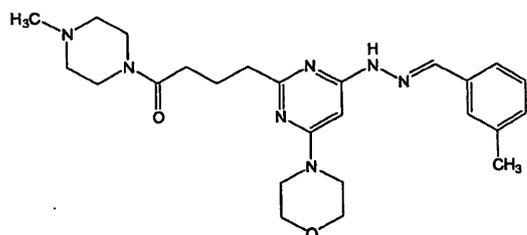
5 Compuesto 35:



Compuesto 36:

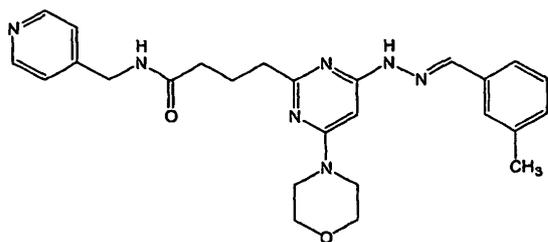


Compuesto 37:

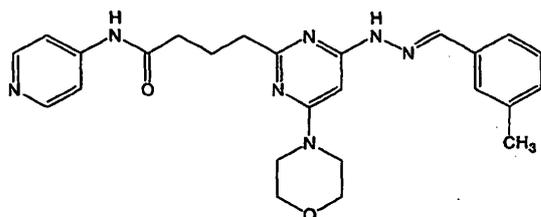


10

Compuesto 38:



Compuesto 39:



5 En otro aspecto, la presente invención da a conocer una composición farmacéutica que contiene un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de por lo menos uno de los compuestos de pirimidina según la presente invención.

10 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de pirimidina según la presente invención para su utilización en un método de tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproducción de IL-12 (por ejemplo, artritis reumatoide, sepsis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis o diabetes mellitus insulino-dependiente). Dicho método incluye la administración de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de pirimidina según la presente invención a un sujeto (por ejemplo, un humano o un animal) que lo requiere. El método también puede incluir una etapa de identificación de la necesidad del sujeto de recibir tratamiento para las enfermedades o trastornos descritos anteriormente. Dicha identificación se puede llevar a cabo a juicio de un sujeto o un profesional de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, determinable mediante una prueba o un método de diagnóstico).

20 Los compuestos de pirimidina de la presente invención incluyen los propios compuestos y, en su caso, sus sales. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, por interacción entre un sustituyente de carga positiva (por ejemplo, un grupo amino) presente en un compuesto y un anión. Los aniones adecuados comprenden de manera no limitativa los iones cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato y acetato. Análogamente, un sustituyente de carga negativa (por ejemplo, carboxilato) presente en un compuesto puede formar una sal con un catión. Los cationes adecuados comprenden de manera no limitativa los iones sodio, potasio, magnesio, calcio y un catión de amonio, tal como el tetrametilamonio.

30 Además, algunos de los compuestos de pirimidina de la presente invención presentan uno o más dobles enlaces, o uno o más centros asimétricos. Dichos compuestos pueden existir como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas de diastereómeros y en las dobles formas isoméricas cis o trans, o bien E o Z.

35 Además, los compuestos de pirimidina mencionados anteriormente también incluyen sus N-óxidos. El término "N-óxidos" se refiere a uno o más átomos de nitrógeno que, cuando están presentes en un compuesto de pirimidina, se encuentran en forma de N-óxido, es decir, $N \rightarrow O$.

40 Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son únicamente las que dan lugar a la formación de compuestos de pirimidina estables. El término "estable", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su preparación y que mantienen su integridad durante un periodo suficiente para ser de utilidad para los fines descritos en la presente memoria (por ejemplo, el tratamiento de trastornos relacionados con la hiperproducción de IL-12, tales como artritis reumatoide, sepsis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis o diabetes mellitus insulino-dependiente).

45 El alcance de la presente invención comprende asimismo una composición que contiene uno o más de los compuestos de pirimidina descritos anteriormente para su utilización en el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproducción de IL-12 y la utilización de una composición de este tipo para la preparación de un medicamento destinado al uso descrito.

50 Otras características, objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

Los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica, así como por las rutas sintéticas dadas a conocer en la presente memoria. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de pirimidina utilizando 2,4,6-tricloro-pirimidina como material de partida. Los tres grupos cloro se pueden desplazar con diversos sustituyentes. Más específicamente, el primer grupo cloro (por ejemplo, en la posición 6) puede reaccionar, por ejemplo, con morfolina y formar una morfolinil pirimidina. También se pueden preparar compuestos 2-aril y 2-alquil dicloro pirimidina por reacción de una amidina con un éster malónico, seguida de tratamiento con oxiclورو de fósforo. El segundo grupo cloro se puede sustituir por reacción con un nucleófilo, tal como un alcohol en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio. En otros ejemplos, un compuesto de fórmula (I), en el que Y es CH₂ (por ejemplo, el compuesto 1), se puede preparar por reacción de cloruro de pirimidina con un reactivo de Grignard, un reactivo organoestánico, un reactivo organocúprico, un ácido organobórico o un reactivo de organocinc en presencia de un compuesto de organopaladio como catalizador. Se pueden preparar formas isoméricas. El producto isomérico deseado se puede separar de los demás, por ejemplo, por cromatografía líquida de alta resolución. El tercer grupo cloro experimenta una reacción de desplazamiento, por ejemplo, con hidracina, y la amina primaria del resto de hidracina acoplado reacciona además con un aldehído, por ejemplo, el indol-3-carboxaldehído, formando un enlace hidrazona. De este modo, se obtiene un compuesto de pirimidina según la presente invención. Si se prefiere, se pueden preparar otros tipos de enlaces mediante reacciones parecidas. Los restos sensibles del posible producto intermedio de pirimidinilo y el nucleófilo se pueden proteger antes del acoplamiento.

Los productos químicos utilizados en las rutas sintéticas descritas anteriormente comprenden, por ejemplo, disolventes, reactivos, catalizadores y reactivos de protección y desprotección de grupos. Los métodos descritos anteriormente también pueden incluir adicionalmente etapas anteriores o posteriores a las descritas específicamente en la presente memoria con el fin de añadir o eliminar grupos protectores adecuados para permitir, en última instancia, la síntesis de los compuestos de pirimidina. Además, se pueden llevar a cabo diversas etapas sintéticas en una secuencia u orden alternados a fin de obtener los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos de pirimidina aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^ª ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores.

Un compuesto de pirimidina así obtenido se puede purificar adicionalmente por cromatografía en columna rápida, cromatografía líquida de alta resolución o cristalización.

También se encuentra comprendida dentro del alcance de la presente invención una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de pirimidina según la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención comprende un compuesto de pirimidina según la presente invención para su utilización en un método de administración de una cantidad eficaz de un compuesto de este tipo a un sujeto que requiere el tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproducción de IL-12 (por ejemplo, artritis reumatoide, sepsis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis o diabetes mellitus insulino dependiente). La expresión "una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto necesaria para obtener un efecto terapéutico en el sujeto tratado. La interrelación de dosis para animales y humanos (en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al* (1966), *Cancer Chemother., Rep.* 50: 219. La superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, Nueva York, 1970, 537. La cantidad eficaz del compuesto de pirimidina según la presente invención puede estar comprendida entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 1.000 mg/kg. Como es conocido por el experto en la materia, las dosis eficaces también varían en función de las enfermedades tratadas, de la vía de administración, del uso de excipientes y de la posibilidad de utilización conjunta con otros tratamientos terapéuticos, como en el uso de otros agentes.

Para aplicar el método descrito anteriormente, un compuesto de pirimidina, como componente de una composición farmacéutica, se puede administrar por vía oral, parenteral, por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un dispositivo implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye una inyección subcutánea, intradérmica, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión.

Una composición inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa, se puede formular según las técnicas conocidas en la materia utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril diluida en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de solución en 1,3-butanodiol. Los vehículos y disolventes aceptables que se pueden utilizar incluyen manitol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se utilizan convencionalmente aceites fijos estériles como medio disolvente o de suspensión (por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo

son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tal como el aceite de oliva o el aceite de ricino, particularmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, o carboximetilcelulosa, o agentes dispersantes similares. También se pueden utilizar con fines de formulación otros tensioactivos de uso común como los Tween o Span, u otros agentes emulsionantes parecidos, o potenciadores de la biodisponibilidad de uso habitual en la preparación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo.

Una composición para administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, aunque sin limitarse las mismas, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones acuosas, dispersiones y soluciones. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores habitualmente utilizados incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden habitualmente agentes lubricantes, como el estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, entre los diluyentes útiles se incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se administran por vía oral suspensiones acuosas o emulsiones, el principio activo puede estar suspendido o disuelto en una fase oleosa en combinación con emulsionantes o agentes de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. Un aerosol nasal o composición de inhalación se puede preparar según las técnicas bien conocidas en el sector de la formulación farmacéutica, y se pueden preparar como soluciones salinas utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Un compuesto de pirimidina según la presente invención también se puede administrar en forma de supositorio para administración rectal.

El portador de la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con el principio activo de la formulación (y preferentemente capaz de estabilizarlo) y no ser perjudicial para el sujeto tratado. Por ejemplo, se pueden utilizar agentes solubilizantes, como las ciclodextrinas, que forman complejos específicos más solubles con los compuestos según la presente invención, o uno o más agentes solubilizantes, como excipientes farmacéuticos para la administración de los compuestos de pirimidina. Ejemplos de otros portadores son, el dióxido de silicio coloidal, el estearato de magnesio, la celulosa, el laurilsulfato de sodio y el colorante D&C Yellow #10.

La actividad biológica de un compuesto de pirimidina se puede evaluar mediante una serie de ensayos celulares. Uno de estos ensayos se puede llevar a cabo utilizando células obtenidas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC por sus siglas en inglés) o de la línea celular de monocitos humanos (THP-1). Las células se estimulan con una combinación de interferón γ humano (IFN γ) y lipopolisacárido o una combinación de IFN γ y cepa Cowan I de *Staphylococcus aureus* en presencia de un compuesto de ensayo. El nivel de inhibición de la producción de IL-12 se puede medir determinando la cantidad de p70 mediante un ensayo de ELISA tipo sándwich con anticuerpos anti-IL-12 humana. A continuación se puede determinar la IC₅₀ del compuesto de ensayo. Más específicamente, las células PBMC o THP-1 se incuban con el compuesto de ensayo. La viabilidad celular se evalúa utilizando la biorreducción de MTS [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximatoxilfenil)-2-(4-sulfonil)-2H-tetrazolio] (Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos).

Un compuesto de pirimidina también se puede evaluar mediante estudios con animales. Por ejemplo, uno de estos estudios aprovecha la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar la artritis adyuvante (es decir, un trastorno relacionado con la hiperproducción de IL-12) en ratas.

Sin entrar en más detalles, se considera que la descripción anterior ha definido convenientemente la presente invención. Por lo tanto, las formas de realización específicas siguientes son proporcionadas a título ilustrativo y no limitativo del resto de la presente memoria.

Ejemplo 1. Preparación del compuesto 1: N-{2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina

A una solución de yoduro de 3-(3,4-dimetoxifenil)-propilo (1,224 g, 4,0 mmol) en 20 ml de THF seco se le añadieron cinc muy activo (suspensión en THF, metal Rieke de Aldrich, 5,2 ml, 0,05 g/ml, 4,0 mmol) a fin de obtener una mezcla. Dicha mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadieron 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina (0,932 g, 4,0 mmol) y trans-bencil-(cloro)-bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (0,03 g, 0,04 mmol) a la mezcla y la misma se agitó a 60°C durante 2 días. Después de la preparación habitual, se separó 4-cloro-2-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-6-morfolinopirimidina (0,34 g, 0,90 mmol, 22,4%) de 2-cloro-4-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-6-morfolinopirimidina (0,45 g, 1,19 mmol, 30%) mediante purificación por cromatografía en columna rápida.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,70-6,80 (m, 3H); 6,32 (s, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,73-3,78 (m, 4H); 3,60-3,64 (m, 4H); 2,76 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 2,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H); y 2,01-2,12 (m, 2H).

MS (ESI): m/z 380,2 (M+H).

Además, se hizo reaccionar la 4-cloro-2-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-6-morfolinopirimidina (0,34 g, 0,90 mmol) con hidracina (0,29 g, 9 mmol) a fin de obtener 2-[3-(3,4-dimetoxifenil)propil]-4-hidracino-6-morfolinopirimidina en forma de sólido blanco (0,30 g, 0,80 mmol, 89%).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,73-6,80 (m, 3H); 5,88 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,76-3,79 (m, 4H); 3,69 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H); 3,56-3,60 (m, 4H); 2,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H); y 2,00-2,15 (m, 2H).

MS (ESI): m/z 374,2 (M-H).

10 Se agitaron 5 ml de solución en metanol que contenía 2-[3-(3,4-dimetoxifenil)-propil]-4-hidracino-6-morfolinopirimidina (0,177 g, 0,50 mmol), indol-3-carboxaldehído (0,073 g, 0,50 mmol) y AcOH (20 mg, cat.) a 70°C durante 4 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida, obteniéndose el compuesto 1 en forma de sólido marrón claro (0,21 g, 0,42 mmol, 84%).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,57 (br s, 1H); 8,45 (br s, 1H); 8,29-8,32 (m, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,39-7,43 (m, 2H); 7,23-7,34 (m, 2H); 6,74-6,80 (m, 3H); 6,30 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,78-3,84 (m, 4H); 3,67-3,70 (m, 4H); 2,63-2,71 (m, 4H), y 2,03-2,13 (m, 2H).

MS (ESI): m/z 501,2 (M+H).

20 **Ejemplo 2.** Preparación del compuesto 2: N-(2-n-butoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina

25 A una solución de 2,4,6-tricloro-pirimidina (25 g, 136 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) a -78°C, se le añadió lentamente morfolina (11,89 ml, 136 mmol) seguida de DIPEA (25 ml, 143 mmol). La mezcla de reacción obtenida se agitó a -78°C durante 5 h y a continuación se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua. La fase orgánica obtenida se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo de 2,4-dicloro-6-(morfolin-4-il)pirimidina se recrystalizó en EtOAc, obteniéndose cristales blancos (24,7 g, 77%). 15 g

30 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,40 (s, 1H); y 4,0 - 3,5 (m, 8H).

MS (ESI): m/z 234,0 (M+H).

35 A una solución de n-butanol (0,633 g, 8,54 mmol) en DMF anhidro (50 ml) a 0°C en atmósfera de N_2 , se le añadió rápidamente NaH (0,307 g, 12,8 mmol). La suspensión obtenida se agitó durante 0,5 h a 0°C. Se añadió 2,4-dicloro-6-(morfolin-4-il)pirimidina (2 g, 8,54 mmol) a la suspensión. Tras calentarla a temperatura ambiente y agitarla durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió con hielo/solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con 200 ml de EtOAc. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna rápida (sílice; EtOAc/hexano: 1/6), obteniéndose 1,4 g de 2-n-butoxi-4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidina (sólido blanco, 60%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,20 (s, 1H); 4,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 3,78 - 3,70 (m, 4H); 3,66 -3,56 (m, 4H); 1,80 -1,68 (m, 2H); 1,54 - 1,40 (m, 2H); y 0,96 (t, $J = 6,9$, 3H).

45 MS (ESI): m/z 272,1 (M+H).

50 A una solución de 2-n-butoxi-4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidina (1,38 g, 5,1 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió hidracina anhidra (1,6 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción obtenida se calentó a 95°C y se agitó durante 12 h en atmósfera de N_2 . Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió con hielo/solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con EtOAc (200 ml). El extracto orgánico se lavó con solución saturada de cloruro sódico, agua, y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo bruto se recrystalizó en metanol, obteniéndose 2-n-butoxi-4-hidracino-6-(morfolin-4-il)pirimidina en forma de cristales blancos (1,10 g, 81%).

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,89 (br s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,26 (t, $J = 6,6$, 2H), 3,84-3,78 (m, 6H), 3,62-3,47 (m, 4H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,42 (m, 2H), y 0,96 (t, $J = 6,9$, 3H);

MS (ESI): m/z 268,2 (M+H).

60 A una solución de 2-n-butoxi-4-hidracino-6-(morfolin-4-il)pirimidina (200 mg, 0,748 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadieron sucesivamente indol-3-carboxaldehído (108,6 mg, 0,748 mmol) y ácido acético (una gota). La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se formó un precipitado blanco que se recogió y se lavó con 2 ml de metanol, obteniéndose 200 g de compuesto 2 (68%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,36 (br s, 1H), 8,30 (dd, $J = 6,6, 1,8$, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44- 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, $J = 6,6$), 3,84 - 3,78 (m, 4H), 3,70 -3,64 (m, 4H), 1,80 -1,70 (m, 2H), 1,54 -1,42 (m, 2H), y 0,96 (t, $J = 6,9$, 3H);

5 MS (ESI): m/z 395,2 (M+H).

Ejemplo 3. Preparación del compuesto 3: N-(2-(4-hidroxibutil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina

10 Una mezcla de bromuro de 4-etoxi-4-oxo-butilcinc (50 ml, 0,5 M en THF, 25 mmol), 2,4-dicloro-6-morfolinopirimidina (4,68 g, 20,0 mmol) y trans-bencil(cloro)bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,15 g, 0,2 mmol) en THF (volumen total, 80 ml) se agitó a 60°C durante 2 días. Tras la preparación habitual, se llevó a cabo una purificación por cromatografía en columna rápida a fin de obtener 4-cloro-2-(4-etoxi-4-oxobutil)-6-morfolinopirimidina en forma de sólido blanco (2,073 g, 6,60 mmol, 33,0%).

15 A una solución de 4-cloro-2-(4-etoxi-4-oxo-butil)-6-morfolinopirimidina (1,108 g, 3,54 mmol) en 50 ml de THF a -78°C, se le añadió lentamente una solución (4,72 ml, 1,5 M en tolueno, 7,08 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL). Tras la adición, la mezcla de reacción obtenida se calentó lentamente a 0°C y se mantuvo a 0°C durante 10 min. Tras la preparación habitual, se llevó a cabo una cromatografía en columna rápida, obteniéndose 4-cloro-2-(4-hidroxibutil)-6-morfolinopirimidina (0,76 g, 2,80 mmol, 79%) en forma de sólido amarillo claro.

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,33 (s, 1H), 3,76-3,79 (m, 4H); 3,61-3,68 (m, 6H); 2,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,81-1,91 (m, 2H); y 1,60-1,74 (m, 3H).

25 MS (ESI): m/z 370,2 (M+H).

Siguiendo el procedimiento habitual, se hizo reaccionar 4-cloro-2-(4-hidroxibutil)-6-morfolinopirimidina (0,542 g, 2,00 mmol, 1,00 equiv.) con hidracina e indol-3-carboxaldehído para obtener el compuesto 3 en forma de sólido de color blanco grisáceo (0,75 g, 1,90 mmol, 95%).

30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 11,47 (s, 1H); 10,64 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,17-7,20 (m, 2H); 6,16 (s, 1H), 4,37 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H); 3,72 (br s, 4H); 3,55 (br s, 4H); 3,41-3,45 (m, 2H); 2,49-2,54 (m, 2H), 1,66-1,76 (m,2H); y 1,42-1,53 (m,2H).

35 MS (ESI): m/z 395,1 (M+H).

Ejemplo 4. Preparación del compuesto 4: N-[2-(2-[1,3]dioxan-2-il-etil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol- 3-il-metilen)-hidracina

40 El compuesto 4 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 11,46 (s, 1H); 10,64 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 7,5 Hz, 1H); 7,16-7,19 (m, 2H); 6,15 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H); 4,00 (dd, $J = 11,4$ Hz, 4,5 Hz, 2H); 3,64-3,72 (m, 6H); 3,54 (br s, 4H); 2,50-2,59 (m, 2H); 1,80-1,94 (m, 3H), y 1,33 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H).

45 MS (ESI): m/z 437,2 (M+H).

Ejemplo 5. Preparación del compuesto 5: N-(1H-indol-3-il-metilen-N'-[2-(3-metoxi-propil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-hidracina

50 Siguiendo el procedimiento para la síntesis de N-(2-(4-hidroxibutil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina (compuesto 3), se sintetizó 4-cloro-2-(3-hidroxipropil)-6-morfolinopirimidina (0,81 g, 3,15 mmol), se metiló con hidruro de sodio (0,48 g, 6,30 mmol) durante 10 min y MeI (0,895 g, 6,30 mmol) durante 5 h en 30 ml de TTF a 0°C, obteniéndose 4-cloro-2-(3-metoxipropil)-6-morfolinopirimidina en forma de aceite viscoso incoloro (0,792 g, 3,03 mmol, 96%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,32 (s, 1H), 3,75-3,79 (m, 4H); 3,61-3,64 (m, 4H); 3,44 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 3,34 (s, 3H); 2,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); y 2,00-2,09 (m, 2H).

60 MS (ESI): m/z 262,1 (M+H).

Siguiendo el procedimiento habitual, la 4-cloro-2-(3-metoxipropil)-6-morfolinopirimidina (0,783 g, 3,00 mmol) se trató con hidracina e indol-3-carboxaldehído sucesivamente, obteniéndose 0,89 g del compuesto 5 (2,26 mmol, 75%).

ES 2 377 947 T3

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,46 (s, 1H); 10,64 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,17-8,20 (m, 1H); 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 6,0 Hz, 2,4 Hz, 1H); 7,15-7,21 (m, 2H); 6,16 (s, 1H), 3,70-3,73 (m, 4H); 3,52-3,56 (m, 4H); 3,37 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,23 (s, 3H); 2,50-2,57 (m, 2H), y 1,88-1,97 (m, 2H).

5 MS (ESI): m/z 395,2 (M+H).

Ejemplo 6. Preparación del compuesto 6: 3-[4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il-sulfanil]-propan-1-ol

10 El compuesto 6 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,48 (s, 1H); 10,68 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,15-8,18 (m, 1H); 7,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 7,42-7,44 (m, 1H); 7,16-7,20 (m, 2H); 6,04 (s, 1H), 4,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 3,65-3,71 (m, 4H); 3,48-3,56 (m, 6H); 3,06 (t, J = 7,2 Hz, 2H), y 1,76-1,85 (m, 2H).

15 MS (ESI): m/z 413,1 (M+H).

Ejemplo 7. Preparación del compuesto 7: 3-[2-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-sulfanil]-propan-1-ol

20 El compuesto 7 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,34 (s, 1H); 10,48 (s, 1H); 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,05-7,19 (m, 2H); 6,08 (s, 1H), 4,60 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 3,50-3,68 (m, 10H); 3,20-3,30 (m, 2H); y 1,78-1,86 (m, 2H).

25 MS (ESI): m/z 413,1 (M+H).

Ejemplo 8. Preparación del compuesto 8: N-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metoxi)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina

30 El compuesto 8 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,38 (br s, 1H); 8,30 (dd, J = 7,2, 1,8, 1H), 8,02 (br s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,44 - 7,41 (m, 2H); 7,32 - 7,26 (m, 2H); 6,14 (s, 1H); 4,51-4,42 (m, 2H); 4,22 - 4,12 (m, 2H); 3,96 - 3,91 (m, 1H); 3,84-3,79 (m, 4H); 3,70 - 3,64 (m, 4H); 1,47 (s, 3H); y 1,38(s, 3H).

35 MS (ESI): m/z 453,2 (M+H).

Ejemplo 9. Preparación del compuesto 9: N-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina

40 El compuesto 9 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,43 (bs, 1H); 8,30 (d, J = 7,5Hz, 1H); 8,2 (bs, 1H); 8,02 (d, J = 2,7Hz, 1H); 7,46-7,40 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 2H); 6,82 (d, J = 1 Hz, 3H); 4,45 (d, J = 3,6Hz, 1H); 4,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 3,87 (d, J = 3,9Hz, 3H); 3,86 (d, J = 3,9Hz, 3H); 3,81 (s, 4H); 3,67(s, 4H); y 3,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H).

45 MS (ESI): m/z 503,2 (M+H).

Ejemplo 10. Preparación del compuesto 10: N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-iletoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

50 El compuesto 10 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,3 (bs, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,55-8,53 (m, 1H); 8,28-8,26 (m, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,62-7,57 (m, 1H); 7,41-7,10 (m, 6H); 6,08 (s, 1H); 4,64 (t, J = 6,6Hz, 2H); 3,76 (s, 4H); 3,62 (s, 4H); y 3,26 (t, J = 6,6Hz, 2H).

55 MS (ESI): m/z 444,2 (M+H).

Ejemplo 11. Preparación del compuesto 11: N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina

60 El compuesto 11 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

65 El compuesto 11 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,47 (s, 1H); 10,65 (s, 1H); 8,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,20-8,18 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 2H); 7,45-7,42 (m, 1H); 7,29-7,18 (m, 4H); 6,17 (s, 1H); 3,73 (s, 4H); 3,5 (s, 4H); 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,58-2,51 (m, 2H); y 2,18-2,06 (m, 2H).

5 MS (ESI): m/z 442,2 (M+H).

Ejemplo 12. Preparación del compuesto 12: N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

10 El compuesto 12 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,55-8,48 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,65-7,55 (m, 1H); 7,49-7,42 (m, 2H); 7,30-7,15 (m, 4H); 6,08 (s, 1H); 4,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,81-3,75 (m, 4H); 3,64-3,61 (m, 4H); 3,25 (t, J = 7,0 Hz, 2H); y 2,38 (s, 3H).

15 MS (ESI): m/z 419,2 (M+H).

Ejemplo 13. Preparación del compuesto 13: N-(3-etil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

20 El compuesto 13 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,58-8,50 (m, 1H); 8,43 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,64-7,58 (m, 2H); 7,30-7,25 (m, 1H); 7,18-7,05 (m, 3H); 6,07 (s, 1H); 4,65 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,80-3,76 (m, 4H); 3,64-3,61 (m, 4H); 3,26 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,40 (q, J = 7,6 Hz, 2H); y 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

25 MS (ESI): m/z 433,3 (M+H).

MS (ESI): m/z 433,3 (M+H).

Ejemplo 14. Preparación del compuesto 14: N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina

30 El compuesto 14 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,6 (bs, 1H); 8,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,56 (t, J = 6 Hz, 1H); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,18-7,06 (m, 3H); 6,26 (s, 1H); 3,81-3,79 (m, 4H); 3,69-3,67 (m, 4H); 2,89 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); y 2,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

35 MS (ESI): m/z 417,2 (M+H).

MS (ESI): m/z 417,2 (M+H).

Ejemplo 15. Preparación del compuesto 15: N-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-N'-(1-m-toliletiliden)-hidracina

40 El compuesto 15 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

El compuesto 15 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,56 (bs, 1H); 7,66-7,46 (m, 4H); 7,32-7,26 (m, 2H); 7,16-7,14 (m, 2H); 6,44 (s, 1H); 4,69 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,80-3,77 (m, 4H); 3,63-3,60 (m, 4H); 3,31 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H).

45 MS (ESI): m/z 433,2 (M+H).

MS (ESI): m/z 433,2 (M+H).

Ejemplo 16. Preparación del compuesto 16: N-[1H-indol-3-il]-etiliden]-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

50 El compuesto 16 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

El compuesto 16 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,35 (bs, 1H); 8,54 (dd, J = 0,9,4,2 Hz, 1H); 8,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,36-7,33 (m, 2H); 7,27-7,120 (m, 4H); 6,49 (s, 1H); 4,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 3,76-3,73 (m, 4H); 3,60-3,57 (m, 4H); 3,50 (s, 3H); y 3,33-3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

55 MS (ESI): m/z 458,2 (M+H).

MS (ESI): m/z 458,2 (M+H).

Ejemplo 17. Preparación del compuesto 17: 3-metil-benzaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima

60 El compuesto 17 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

El compuesto 17 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

65

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,56-8,53 (m, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,62-7,50 (m, 3H); 7,38-7,26 (m, 3H); 7,18-7,10 (m, 1H); 6,17 (s, 1H); 4,68 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,80-3,76 (m, 4H); 3,67-3,64 (m, 4H); 3,29 (t, J = 6,9Hz, 2H); y 2,41 (s, 3H),

5 MS (ESI): m/z 420,1 (M+H),

Ejemplo 18. Preparación del compuesto 18: 1H-indol-3-carbaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima

10 El compuesto 18 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11,82 (bs, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 8,04 (d, J=6,9Hz, 1H); 7,93(s, 1H); 7,72 (t, J = 6,9 Hz, 1H); 7,49 (d, J = 6,9 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 7,8Hz, 1H); 7,30-7,18 (m, 3H); 6,22 (s, 1H); 4,57 (t, J = 6,3Hz, 2H); 3,67 (s, 4H); 3,56 (s, 4H); y 3,15 (t, J=6,3 Hz, 2H),

15 MS (ESI): m/z 445,2 (M+H),

Ejemplo 19. Preparación del compuesto 19: N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-(6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il)-hidracina

20 El compuesto 19 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9,20 (br s, 1H); 8,30 (br s, 1H); 8,29 (t, J = 3,3 Hz, 1H); 8,18-8,12 (m, 2H); 7,44 -7,41 (m, 2H); 7,26-7,18 (m, 5H); 6,08 (s, 1H); 4,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 4,29 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,80-3,76 (m, 4H); y 3,67-3,62 (m, 4H).

25 MS (ESI): m/z 460,2 (M+H).

Ejemplo 20. Preparación del compuesto 20: N-(3-metil-benciliden)-N'-(6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il)-hidracina

30 El compuesto 20 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,55 (s, 1H); 8,34 (br s, 1H); 8,30-8,23 (m, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,50-7,47 (m, 2H); 7,32-7,24 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 3H); 6,14 (s, 1H); 4,66 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 4,35 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 3,83-3,80 (m, 4H); 3,68-3,65 (m, 4H); y 2,40 (s, 3H).

35 MS (ESI): m/z 435,2 (M+H).

Ejemplo 21. Preparación del compuesto 21: butil-{4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-amina

40 El compuesto 21 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 2.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,41 (bs, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,19 (bs, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,65 (t, J=4 Hz, 1H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 4H), 3,36 (dd, J=6,3, 13,5 Hz, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,35-1,33 (m, 4H), 0,92-0,87 (m, 3H).

45 MS (ESI): m/z 408,2 (M+H).

Ejemplo 22. Preparación del compuesto 22: N-(3-metil-benciliden)-N'-(6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il)-hidracina

50 A una solución de 3-hidroxipiridina (950 mg, 10 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0°C en atmósfera protectora de nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite) (480 mg, 12 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h a 0°C y se añadió 2,4,6-tricloropirimidina (1,84 g, 10 mmol). Tras calentar la suspensión a temperatura ambiente y agitarla durante 2 h, la mezcla de reacción se enfrió con hielo/solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna rápida en una columna de gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:7). Al producto (1,80 g, 7,4 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) a 0°C se añadió lentamente morfolina (2,5 g, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y se dejó 1 h más a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó al vacío, obteniéndose tres isómeros. Dichos isómeros se separaron por cromatografía en columna rápida en una columna de gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:7 y 1:3), obteniéndose 4-[6-cloro-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-morfolina (320 mg, 14,7%).

65

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,51 (d, 1H, J=2,7 Hz), 8,44 (dd, 1H, J=1,5, J=3,3 Hz), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,34-7,3 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,71-3,67 (m, 4H), 3,51-3,48 (m, 4H).

MS (ESI): m/z 293,1.

5 A una solución de 4-[6-cloro-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-morfolina (295 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidracina anhidra (0,320 ml, 10 mmol) en atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70°C durante 15 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió con hielo/solución saturada de cloruro sódico y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico (10 ml) y agua (10 ml x 2), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna rápida en una columna de gel de sílice (CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂-MeOH, 95:5), obteniéndose [6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (180 mg) con un rendimiento del 62%.

M/Z (M+1) 289,2

15 A una solución de [6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-iloxi)-pirimidin-4-il]-hidracina (180 mg) (145 mg, 0,5 mmol) y m-tolilaldehído (72 mg, 0,6 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió ácido acético (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y se precipitó un sólido blanco. El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de metanol, obteniéndose 125 mg del compuesto 22 con un rendimiento del 64%.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,71 (s, 1H), 8,57 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,44 (dd, 1H, J=1,5, 3,2 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,17 (s, 1H), 3,76-3,73 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

25 MS (ESI): m/z 391,2.

Ejemplo 23. Preparación del compuesto 23: N-(3-metilbenciliden)-N'-(5-metil-6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)hidracina

30 Se disolvieron clorhidrato de benzamida (7,06 g, 0,045 mol) y metilmalonato de dimetilo (6,0 g, 0,041 mol) en metanol (100 ml). Se añadió metóxido de sodio (21,5 ml, 0,099 mol, 25% en peso de solución en metanol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El volumen de disolvente se redujo aproximadamente a 50 ml a presión reducida y a continuación se vertió sobre agua con hielo. Esta solución se neutralizó con HOAc, obteniéndose un precipitado blanco. Este precipitado se recogió y secó, obteniéndose un sólido blanco (6,1 g, 74%).

35 ¹H RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 1,68 (s, 3H), 7,70-7,87 (m, 3H), 8,21 (d, J=8,4 Hz).

MS (ESI): m/z 203,1 (M+H)⁺

40 Se calentaron 5-metil-2-fenil-pirimidin-4,6-diol (3,3 g, 0,016 mol) y POCl₃ a 60°C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y a continuación se vertió sobre hielo. El precipitado blanco obtenido se filtró y secó, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (810 mg, 21%).

45 ¹H RMN (DMSO-d₆), δ (ppm): 2,40 (s, 3H), 7,51-7,56 (m, 3H), 8,23 (d, 8,4 Hz).

MS (ESI): m/z 239,1 (M+H)⁺

50 Se disolvieron 4,6-dicloro-5-metil-2-fenilpirimidina (2,5 g, 0,010 mol) y morfolina (2,93 g, 0,031 mol) en THF (50 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución se dejó enfriar y a continuación se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido obtenido se utilizó sin más purificación (2,66 g, 92%).

MS (ESI): m/z 298,1 (M+H)⁺

55 Se disolvió 4-(6-cloro-5-metil-2-fenilpirimidin-4-il)morfolina (439 mg, 1,51 mmol) en THF (50 ml). Se añadió hidracina (0,25 ml, 7,96 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco (374 mg). Este sólido se redisolvió en THF (50 ml) y se añadió m-tolualdehído (157 mg, 1,31 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 horas y se dejó enfriar. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa de EtOAc se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 25%, obteniéndose el producto puro deseado en forma de sólido amarillo (313 mg, 53%).

65

¹H RMN (DMSO-d₆), δ (ppm) 2,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 3,75-3,78 (m, 4H), 7,20 (d, J=6,9 Hz), 7,33 (t, J=6,9 Hz), 7,47-7,52 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), 8,35-8,38 (m, 2H), 10,60 (s, 1H).

MS (ESI): m/z 388,3 (M+H)⁺

5 **Ejemplo 24.** Preparación del compuesto 24: N-(3-metil-benciliden-N'-(2-fenil-6-tiomorfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidracina

El compuesto 24 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 23.

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆), δ 2,36 (s, 3H), 2,76 (s, 4H), 4,07 (s, 4H), 6,36 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,1 Hz), 7,32 (t, J=8,1 Hz), 7,47-7,57 (m, 5H), 8,09 (s, 1H), 8,30-8,31 (m, 1H), 11,02 (s, 1H).

MS (ESI): m/z 389,1.

15 **Ejemplo 25.** Preparación de (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-{6-morfolin-4-il-2-[2-piridin-3-iloxi]-etoxi]-pirimidin-4-il}-amina (ejemplo de referencia)

20 A una solución de 2-(piridin-3-iloxi)-etanol (3,48 g, 25 mmol) en 40 ml de THF anhidro a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ se le añadió 2,4,6-tricloro-pirimidina (4,56 g, 25 mmol) seguido de la adición por partes de NaH (suspension en aceite al 60%, 1,1 g, 27,5 mmol). Tras 30 min de agitación, la reacción se enfrió con agua, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico y se secaron sobre MgSO₄.

25 La purificación mediante cromatografía en columna rápida (sílice; diclorometano/acetona/metanol: 3/1/0,1) dio lugar a una mezcla de 4,6-dicloro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidina y 2,6-dicloro-4-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidina (3,72 g, 52%), (relación RMN 1:1,2) en forma de aceite.

30 A una solución de la mezcla anterior (3,72 g, 13 mmol) en 20 ml de 1,4-dioxano se le añadió DIPEA (2,49 ml, 14,3 mmol), seguido de 2,3-dimetil-5-amino-indol (2,08 g, 13 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se separó mediante cromatografía de columna (sílice; diclorometano/acetona/metanol: 3/1/0,1), obteniéndose {6-cloro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amina (2,07 g, 39%). También se obtuvo una mezcla de {4-cloro-6-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amina y {2-cloro-6-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amina (2,5 g, 47%) y se utilizó en otra reacción.

35 Una solución de {6-cloro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-etoxi]-pirimidin-4-il}-amina (2,07 g, 5,05 mmol) y morfolina (1,32 ml, 15,15 mmol) en 1,4-dioxano se calentó a 110°C durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna rápida (sílice; diclorometano/acetona/metanol: 3/1/0,1), obteniéndose el compuesto del título (2 g, 86%) en forma de sólido incoloro.

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,34 (br s, 1H), 8,23 (dd, 1H, J= 3,6, 2,1), 7,96 (brs, 1H), 7,34-7,21 (m, 4H), 6,98(dd, 1H, J= 8,4, 1,8 Hz), 6,60 (brs, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,65 (t, 2H, J=5,1 Hz), 4,34 (t, 2H, J=5,1 Hz), 3,66 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 2,37(s, 3H), y 2,20 (s, 3H).

MS (ESI): m/z 461,5 (M+H).

45 **Ejemplo 26.** Preparación del compuesto 25: 3-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-propionato de etilo

El compuesto 25 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 1.

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8,22 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,47 (m, 2H); 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,23(s, 1H); 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,78-3,81 (m, 4H); 3,62-3,65 (m, 4H); 2,98 (t, J = 7,2 Hz, *2H); 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); y 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

55 MS (ESI): m/z 398,2 (M+H).

Ejemplo 27. Preparación del compuesto 26: N-(3-metil-benciliden)-N'-(6-morfolin-4-il-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il)-hidracina

60 A una solución de 4-[6-cloro-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-morfolina (1,61 g, 5,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadió metanol (10 ml) seguido de adición de MCPBA (70%, 1,43 g, 5,8 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente, obteniéndose una solución nítida. La solución se vertió sobre solución acuosa saturada de NaHCO₃ (35 ml) y a continuación se separó la fase orgánica, se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso al 10% (40 ml) y solución saturada de cloruro sódico (40 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtro y se evaporó en vacío, obteniéndose un producto puro, 4-[6-cloro-2-[2-(1-oxipiridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il]-morfolina en forma de sólido blanco (1,46 g, 86,7%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) (ppm): J (Hz): 8,25-8,23 (m, 1H); 7,41-7,7,38 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 2H); 6,14 (s, 1H); 4,71 (t, J=6,0, 2H); 3,77-3,73 (m, 4H); 3,63-3,55 (m, 4H); y 3,40 (t, J=6,0, 2H).

5 Se añadió hidracina anhidra (0,640 ml, 20 mmol) a una solución de 4-[6-cloro-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il]-morfolina (1,35 g, 4,0 mmol) en dioxano (15 ml) en atmósfera protectora de nitrógeno. La mezcla obtenida se calentó a 95-100°C durante 2 h. Después de enfriarse, el disolvente se evaporó al vacío hasta que el sólido blanco comenzó a precipitar (a la mitad del volumen original), y a continuación se añadió H_2O (15 ml). El precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con agua (hasta alcanzar un pH neutro). Se obtuvo {6-morfolin-4-il-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il}-hidracina (1,02 g) con un rendimiento del 76,7%.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) (ppm): J (Hz): 8,25 (bs, 1H); 7,66(s, 1H); 7,44-7,41 (m,1H); 7,33-7,25 (m, 2H); 5,59 (s, 1H); 4,46 (t, J=6,0, 2H); 3,64-3,61 (m, 4H); 3,41-3,38(m,4); y 3,17 (t, J=6, 2H).

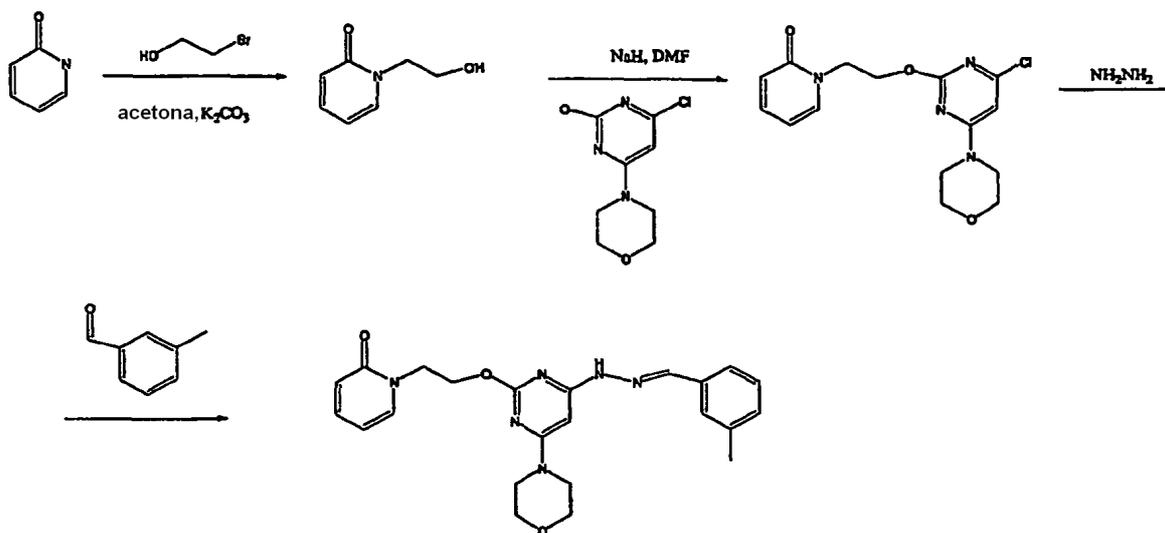
15 A una solución de {6-morfolin-4-il-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il}-hidracina (820 mg, 2,46 mmol) y m-tolualdehído (97%, 320 mg, 2,58 mmol) en metanol (7 ml) se le añadió ácido acético (2 gotas). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado que se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de metanol y Et_2O y se secó, obteniéndose 950 mg (89%) de N-(3-metil-benciliden)-N'-{6-morfolin-4-il-2-[2-(1-oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il}-hidracina en forma de sólido blanco (p. f. 187-188°C).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 10,86 (s, 1H); 8,28-8,26 (m, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,50-7,43 (m, 3H); 7,33-7,26 (m, 3H); 7,17 (d, J=7,8 Hz, 1H); 6,05 (s, 1H); 4,53 (t, J =6,3 Hz, 2H); 3,68-3,64 (m, 4H); 3,54-3,50 (m, 4H); 3,21 (t, J =6,3, 2H); y 2,33 (s, 3H).

25

ESMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 434,21; Encontrado: 457,2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

Ejemplo 28. Preparación del compuesto 27: 1-(2-[4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-iloxi]-etil)-1H-piridin-2-ona



30

Tal como se muestra en el esquema anterior, la 1-(hidroxi-etil)-1H-piridin-2-ona (1,5 g, 10,7 mmol) se acopló con 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-morfolina en presencia de hidruro de sodio en DMF. Tras la adición de agua, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, obteniéndose prácticamente un regioisómero deseado (1,7 g, 47%). El regioisómero obtenido se calentó a reflujo con 3,5 equivalentes de hidracina en dioxano. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se formó un precipitado. Dicho precipitado se recogió por filtración, se lavó 3 veces con agua y se secó, obteniéndose un derivado de hidracina (1,7 g, 85%). La condensación con m-tolilaldehído dio lugar al compuesto del título (2,1 g, 95%).

35

40 $^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6): δ 10,90 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 6,8, 2,1Hz, 1H, 7,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (td, J = 7,8, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,34 (s, 3H).

ESMS calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$: 434,21; Encontrado: 457,2 ($\text{M}+23$) $^+$

45

Ejemplo 29. Preparación del compuesto 28: N-(3-yodo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

El compuesto 28 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,97 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

ESMS calcd. para C₂₂H₂₃IN₆O₂: 530,09; Encontrado: 531,1 (M+1)⁺.

Ejemplo 30. Preparación del compuesto 29: N-(3-fluoro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

El compuesto 29 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (brd, J = 9,9 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 7,20 (brt, J = 7,8 Hz, 1H); 6,11 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H).

ESMS calcd. para C₂₂H₂₃FN₆O₂: 422,19; Encontrado: 445,2 (M+23)⁺.

Ejemplo 31. Preparación del compuesto 30: N-(3-cloro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

El compuesto 30 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

ESMS calcd. para C₂₂H₂₃ClN₆O₂: 438,16; Encontrado: 461,2 (M+23)⁺.

Ejemplo 32. Preparación del compuesto 31: N-(3-bromo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina

El compuesto 31 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,51 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,2, 4,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H),

ESMS calcd. para C₂₂H₂₃BrN₆O₂: 482,11; Encontrado: 505,10 (M+23)⁺.

Ejemplo 33. Preparación del compuesto 32: 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoato de metilo

El compuesto 32 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 6,0, 4,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H),

ESMS calcd. para C₂₄H₂₆N₆O₄: 462,20; Encontrado: 463,3 (M+1)⁺.

Ejemplo 34. Preparación del compuesto 33: 1-(2-{4-[N'-(3-yodo-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-iloxi}-etil)-1H-piridin-2-ona

El compuesto 33 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 11,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 7,0, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (td, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

ESMS calcd. para $C_{22}H_{23}IN_6O_3$: 546,09; Encontrado: 569,2 (M+23)+.

Ejemplo 35. Preparación del compuesto 34: N-metilamida de ácido 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoico

5

El compuesto 34 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

1H RMN (DMSO- d_6): δ 11,00 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 6,0, 4,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,5-3,0 (m, 7H).

10

ESMS calcd. para $C_{24}H_{27}N_7O_3$: 461,2; Encontrado: 485,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 36. Preparación del compuesto 35: (3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-fenil)-metanol

15

El compuesto 35 se preparó de modo análogo al descrito en el ejemplo 28.

1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,86 (s, 1H), 8,51 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (td, J = 7,8 y 1,8 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 6,3 y 4,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,25 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 4,53 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

20

ESMS, calcd. para $C_{23}H_{26}N_6O_3$: 434,49; Encontrado: 435,2 (M+1)⁺.

25 Los compuestos 36-39 se prepararon por el siguiente método.

Se preparó clorhidrato de 4-carbamimidoil-butirato de etilo siguiendo un procedimiento iniciado a partir de 4-cianobutirato (6,49 g, 43,9 mmol) y se acopló con malonato de dietilo en presencia de etilato de sodio, obteniéndose la dihidroxi pirimidina deseada (1,27g, 15%). El tratamiento de la dihidroxi pirimidina con oxocloruro de fósforo dio lugar a un derivado dicloro (0,88 g, 60%) que se convirtió en un derivado de morfolina (0,89 g, 85%) tras reaccionar con DIPEA y morfolina en THF. El derivado dicloro se calentó a reflujo en dioxano con 4 equivalentes de hidracina, obteniéndose un derivado de hidracina (0,52 g, 59%) que se condensó con m-tolilaldehído, obteniéndose una hidrazona (0,61 g, 88%). Dicha hidrazona se hidrolizó con KOH en metanol, obteniéndose un ácido: ácido 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-butírico (0,47 g, 82%).

30

35

A una disolución del ácido se añadieron EDC, DMAP y una amina apropiada en DMF. La mezcla de reacción obtenida se agitó hasta el día siguiente a temperatura ambiente y se distribuyó entre las capas de diclorometano y agua. La capa de diclorometano se lavó dos veces con agua y solución saturada de cloruro sódico y se secó. La amida obtenida (70-80% de rendimiento) se aisló por cromatografía en columna.

40

Ejemplo 37. Preparación del compuesto 36: N,N-dietil-4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-butiramida

1H RMN (CDCl₃): δ 8,38 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,66 (m, 4H), 3,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,13 (qv, J = 7,4 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

45

ESMS calcd. para $C_{24}H_{34}N_6O_2$: 438,27; Encontrado: 439,30 (M+1)⁺.

50 **Ejemplo 38.** Preparación del compuesto 37: 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona

1H RMN (CDCl₃): δ 8,36 (brs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,65 (m, 6H), 3,46 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,42-2,34 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,11 (qv, J = 7,5 Hz, 2H).

55

ESMS calcd. para $C_{25}H_{35}N_7O_2$: 465,29; Encontrado: 466,30 (M+1)⁺.

60 **Ejemplo 39.** Preparación del compuesto 38: 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-N-piridin-4-il-metil-butiramida

1H RMN (CDCl₃): δ 8,59 (brs, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,22-7,11 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,36 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,62 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,05 (qv, J = 6,8Hz, 2H).

65

ESMS calcd. para $C_{26}H_{31}N_7O_2$: 473,25; Encontrado: 474,30 (M+1)⁺.

Ejemplo 40. Preparación del compuesto 39: 4-[4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il]-N-piridin-4-il-butiramida

¹H RMN (CDCl₃): δ 9,43 (s, 1H), 8,68 (brs, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2:37 (s, 3H), 2,15 (qv, J = 6,9 Hz, 2H).

ESMS calcd. para $C_{25}H_{29}N_7O_2$: 459,24; Encontrado: 460,30 (M+1)⁺.

Ejemplo 41. Ensayos *in vitro*

Reactivos. Se obtuvo cepa Cowan I de *Staphylococcus aureus* (SAC) a través de Calbiochem (La Jolla, California, Estados Unidos), y el lipopolisacárido (LPS, *Serratia marcescens*) a través de Sigma (St. Louis, MO). Los IFN γ recombinantes humanos y de ratón se adquirieron a Boehringer Mannheim (Mannheim, Alemania) y Pharmingen (San Diego, CA), respectivamente.

Ensayo *in vitro* en humanos. Se aislaron PBMC por centrifugación con Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suecia) y se prepararon en un medio RPMI complementado con un 10% de suero fetal bovino (SFB), 100 U/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina. Las PBMC se sembraron en una placa de 96 pocillos a una concentración de 5×10^5 células/pocillo y se cebaron mediante la adición de IFN γ (30 U/ml) durante 22 h y se estimularon mediante la adición de LPS (1 μ g/ml) o mediante la adición de IFN γ (100 U/ml) y a continuación se estimularon mediante la adición de SAC (0,01%). Se disolvió un compuesto de pirimidina de ensayo en DMSO y se introdujo en los pocillos de la placa de 96 pocillos. La concentración final de DMSO se ajustó a 0,25% en todos los cultivos, incluso en el control sin compuesto. Se sembraron células THP-1 humanas en pocillos, se cebaron mediante la adición de IFN γ (100 U/ml) durante 22 h y se estimularon mediante la adición de SAC (0,025%) en presencia de diferentes concentraciones del compuesto de pirimidina. Al cabo de 18 h se recogieron los sobrenadantes desprovistos de células para medir las citocinas. La viabilidad celular se evaluó mediante la biorreducción de MTS. La supervivencia celular se estimó mediante la determinación de la relación de la absorbancia en los grupos tratados con el compuesto frente al control sin compuesto.

Se determinó la cantidad de IL-12p40, IL-12p70 o IL-10 en el sobrenadante mediante un ensayo ELISA de tipo sándwich con anticuerpos anti-humanos, es decir, un kit ELISA IL-12p40 humano de R&D Systems (Berkeley, California, Estados Unidos) y un kit ELISA IL-12p70 o IL-10 humano de Endogen (Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos). Los ensayos se llevaron a cabo según las instrucciones del fabricante.

Ensayo murino *in vitro*. Se inmunizaron ratones Balb/c (Taconic, Germantown, NY) con *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (Difco, Detroit, Michigan, Estados Unidos). Los esplenocitos se cultivaron durante 5 días y se prepararon en un medio RPMI complementado con SFB al 10% y antibióticos en una placa de 96 pocillos de fondo plano con 1×10^6 células/pocillo. A continuación, los esplenocitos se estimularon con una combinación de IFN γ (60 ng/ml) y SAC (0,025%) [o LPS (20 μ g/ml)] en presencia del compuesto de ensayo. Al cabo de 24 h se recogieron los sobrenadantes desprovistos de células para medir las citocinas. La preparación del compuesto y la evaluación de la viabilidad celular se llevaron a cabo tal como se ha descrito anteriormente. Se midieron IL-12 p70, IL-10, IL-1 β y TNF- α de ratón con kits ELISA de Endogen y según las instrucciones del fabricante.

Las actividades biológicas de los compuestos de pirimidina se analizaron en células PBMC o THP-1 humanas. Inesperadamente, algunos de los compuestos de ensayo mostraron valores de IC₅₀ de únicamente < 1 nM.

Ejemplo 42. Ensayos *in vivo*

Tratamiento de la artritis adyuvante en ratas: Se indujo artritis adyuvante (AA) en ratas Lewis mediante la inyección intradérmica (base de la cola) de 0,1 ml de una suspensión bacteriana de 10 mg/ml preparada con *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra triturados y termoinactivados suspendida en adyuvante incompleto de Freund. Se administró a las ratas un compuesto de ensayo por vía oral a razón de una administración diaria durante 12 días a partir del día siguiente a la inducción. El desarrollo de poliartritis se controló diariamente mediante inspección macroscópica y asignación de un índice de artritis a cada animal durante el período crítico (días 10 a 25 tras la inmunización).

La intensidad de la poliartritis se puntuó de acuerdo con el siguiente esquema: (a) Puntuación de cada pata de 0 a 3 según eritema, inflamación y deformidad de las articulaciones: 0 para ausencia de eritema e inflamación; 0,5 si se llega a detectar inflamación por lo menos en una articulación; 1 para inflamación y eritema leves; 2 para inflamación y eritema del tarso y el carpo; y 3 para anquilosis y deformidad ósea. De este modo, la puntuación máxima para las 4 patas era 12. (b) Puntuación de otras partes del cuerpo: para cada oído, 0,5 para rubor y otros 0,5 puntos si se observaban protuberancias; 1 para inflamación del tejido conjuntivo (nariz en silla de montar); y 1 para presencia de protuberancias o acodamientos en la cola. El índice de artritis máximo era 16.

La administración oral de compuestos de pirimidina según la presente invención (por ejemplo, el compuesto 12) redujo de forma reproducible la puntuación de artritis y retrasó el desarrollo de poliartritis de un modo dependiente de la dosis. La puntuación de artritis utilizada en este modelo era un reflejo del estado inflamatorio de las estructuras observadas y, por lo tanto, los resultados muestran la capacidad del compuesto de ensayo para proporcionar alivio en este aspecto de la afección.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn en ratas modelo de enfermedad inflamatoria intestinal inducida con ácido dinitrobenzensulfónico: Se utilizaron ratas macho o hembra derivadas de ratas Wistar con un peso de 200 ± 20 g y mantenidas en ayunas durante 24 horas. Se indujo colitis distal por instilación intracolónica de ácido 2,4-dinitrobenzensulfónico (DNBS, 25 mg en 0,5 ml de etanol al 30%), tras lo cual se inyectó suavemente aire (2 ml) a través de la cánula para asegurar que la solución permanecía en el colon. Se administró un compuesto de ensayo y/o un vehículo por vía oral 24 y 2 horas antes de la instilación de DNBS y a continuación diariamente durante 5 días. Un grupo de control se trató de modo parecido únicamente con vehículo, mientras que el otro se trató con vehículo más DNBS. Los animales se sacrificaron 24 horas después de la última dosis de compuesto de ensayo, tras lo cual se extirparon y pesaron todos los cólores. A continuación se calculó el cociente entre el peso del colon y el peso corporal para cada animal según la siguiente fórmula: $\text{Colon (g)}/\text{Peso corporal} \times 100$. El aumento "neto" del cociente del grupo vehículo-control + DNBS en relación con el grupo vehículo-control se utilizó como base para la comparación con los grupos tratados con la sustancia de ensayo, y se expresó como "% de reducción". Los compuestos de pirimidina según la presente invención (por ejemplo, el compuesto 12) presentaron de forma reproducible aproximadamente un 30% de reducción. Una reducción del 30% o mayor en el cociente peso de colon/peso corporal relativo al grupo de control tratado con vehículo se consideró significativa.

Las ratas tratadas con la sustancia de ensayo por vía oral mostraron una marcada reducción de la respuesta inflamatoria. Tras repetir tres veces los experimentos, se demostró que los efectos eran reproducibles.

Tratamiento de la enfermedad de Crohn en ratones SCID reconstituidos con linfocitos CD4⁺ CD45Rb^{high} como modelo de colitis. Se prepararon células esplénicas a partir de ratones Balb/c normales hembra. Para la purificación de las células se utilizaron los siguientes anticuerpos anti-ratón para marcar los linfocitos T no CD4⁺: B220 (RA3-6B2), CD11b (M1/70) y CD8 α (53-6,72). Todos los anticuerpos se obtuvieron a través de BioSource (Camarillo, CA). Se utilizaron perlas magnéticas M450 recubiertas con IgG anti-rata (Dyna, Oslo, Noruega) para unir los anticuerpos y se llevó a cabo una selección negativa utilizando un concentrador magnético MPC-1. A continuación, las células CD4⁺ enriquecidas se marcaron para llevar a cabo una clasificación con CD45RB conjugados con FITC (16A, Pharmingen, San Diego, CA) y CD4 conjugados con PE (CT-CD4, Caltag, Burlingame, CA). Las células CD4⁺ CD45RB^{high} se definieron operacionalmente como el 40% superior de las células CD4⁺ CD45RB^{staining} y se clasificaron en condiciones estériles por citometría de flujo. Las células recogidas se suspendieron nuevamente a razón de 4×10^6 /ml en PBS y se inyectaron 100 μ l por vía intraperitoneal a ratones SCID CB-17 hembra. Se administraron por vía oral los compuestos de pirimidina según la presente invención (por ejemplo, el compuesto 12) y/o el vehículo una vez al día, 5 días a la semana, a partir del día siguiente a la transferencia. Los ratones SCID transplantados se pesaron semanalmente y se controló su estado clínico.

Las muestras de tejido colónico se fijaron en formalina tamponada al 10% y se incluyeron en parafina. Las secciones (4 μ m) recogidas del colon ascendente, transversal y descendente se cortaron y marcaron con hematoxilina y eosina. La gravedad de la colitis se determinó a partir del examen histológico de las secciones distales del colon puntuando el grado de inflamación del colon en una escala de 0 a 3 para cada uno de los cuatro criterios siguientes: alargamiento de las glándulas intestinales, infiltración celular, disminución de las células caliciformes y número de abscesos de las glándulas intestinales.

Se aislaron linfocitos LP a partir de muestras de colon recién obtenidas. Tras la extracción de las placas de Payer, el colon se lavó en HBBS sin Ca/Mg, se cortó en secciones de 0,5 cm y se incubó dos veces en HBSS con EDTA (0,75 mM), DTT (1 mM) y antibióticos (anfotericina 2,5 μ g/ml, gentamicina 50 μ g/ml de Sigma) a 37°C durante 15 min. A continuación, el tejido se digirió adicionalmente en RPMI con 0,5 mg/ml de colagenasa D, 0,01 mg/ml de DNase I (Boehringer Mannheim) y antibióticos a 37°C. A continuación, las células se dispusieron en capas en un gradiente de Percoll 40-100% (Pharmacia, Uppsala, Suecia) y las poblaciones enriquecidas en linfocitos se aislaron de las células en la interfaz de 40-100%.

Para medir la producción de citocinas, se recubrieron placas de 48 pocillos con 10 μ g/ml de anticuerpo anti-CD3 ϵ murino (145-2C11) en tampón de bicarbonato (pH 9,6) hasta el día siguiente a 4°C. A continuación, se cultivaron 5×10^5 células LP en 0,5 ml de medio completo en pocillos prerrecubiertos en presencia de 1 μ g/ml de anticuerpo anti-CD28 soluble (37,51). Los anticuerpos purificados se obtuvieron a través de Pharmingen. Los sobrenadantes de cultivo se extrajeron al cabo de 48 h y se analizó en los mismos la producción de citocinas. Se midió el IFN γ murino con un kit ELISA de Endogen (Cambridge, Massachusetts) según las instrucciones del fabricante.

El análisis histológico puso de manifiesto que la administración oral de compuestos de pirimidina según la presente invención (por ejemplo, el compuesto 12) reduce la inflamación del colon en comparación con los controles con administración únicamente de vehículo. El efecto reductor es dependiente de la dosis, observándose una reducción

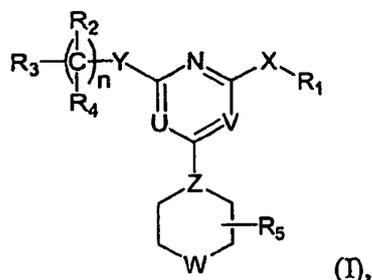
5 sustancial para una dosis de 10 mg/kg. El valor calculado para el cociente peso del colon/peso corporal era coherente con la puntuación histológica, lo que pone de manifiesto la atenuación gracias al tratamiento con el compuesto de ensayo. Además, el análisis de las citocinas de las células LP en respuesta al anticuerpo anti-CD3 y el anticuerpo anti-CD28 puso de manifiesto que las células LP de los controles tratados con vehículo producían un nivel aumentado de IFN γ y que el tratamiento con la sustancia de ensayo disminuía sustancialmente dicha producción. Estos resultados demuestran claramente las posibilidades de la sustancia de ensayo en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal representada por la enfermedad de Crohn.

10 **Otras formas de realización**

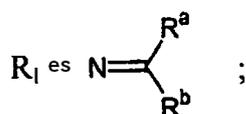
15 Todas las características descritas en la presente memoria se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica descrita en la presente memoria se puede reemplazar por otra característica alternativa dirigida al mismo propósito o a un propósito equivalente o parecido. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, todas las características DADAS A CONOCER son únicamente ejemplos de una serie genérica de características equivalentes o parecidas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5 en el que



10 cada R_2 y R_4 es, independientemente, R^c , halógeno, nitro, ciano, isotionitro, SR^c u OR^c ; o R_2 y R_4 , conjuntamente, son carbonilo;

R_3 es R^c , alquenido, alquinilo, OR^c , $OC(O)R^c$, SO_2R^c , $S(O)R^c$, $S(O_2)NR^cR^d$, SR^c , NR^cR^d , NR^cCOR^d , $NR^cC(O)OR^d$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cSO_2R^d$, COR^c , $C(O)OR^c$, o $C(O)NR^cR^d$;

15 R_5 es H o alquilo;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20 X es O, S, S(O), S(O₂) o NR^c ;

Y es un enlace covalente, CH_2 , C(O), C=N- R^c , C=N- OR^c , C=N- SR^c , O, S, S(O), S(O₂) o NR^c ;

Z es N o CH;

25 uno de entre U y V es N y el otro es CR^c ; y

W es O, S, S(O), S(O₂), NR^c o $NC(O)R^c$;

30 en el que cada R^a y R^b es, independientemente, H, alquilo, arilo, heteroarilo; y cada R^c y R^d es, independientemente, H, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo o alquilcarbonilo,

en el que alquilo se refiere a un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, alquenido se refiere a un grupo alquenido que contiene hasta 6 átomos de carbono y alquinilo se refiere a un grupo alquinilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, y

35 en el que los grupos alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, heteroarilo, ciclilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente.

40 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que U es N y V es CH.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Z es N y W es O.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es O o NR^c .

45 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es un enlace covalente, O, S o CH_2 , y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_3 es arilo, heteroarilo, OR^c , SR^c , $C(O)OR^c$, NR^cR^d o $C(O)NR^cR^d$.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R_3 es

el otro de entre R^a y R^b es H o alquilo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que

R^g es H, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, metoxicarbonilo o halógeno;

R^h es F, Cl, CN, metilo, metoxi, etoxi, $OC(O)CH_3$, $OC(O)C_2H_5$, $C(O)OH$, $C(O)OC_2H_5$, $C(O)NH_2$, $NHC(O)CH_3$ o $S(O_2)NH_2$;

R^i es H, metilo, etilo o acetilo; y

q es 0, 1 ó 2.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que U es N, V es CH, Z es N y W es O.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que X es NR^c ; y R^c es H, metilo, etilo o acetilo.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que Y es un enlace covalente, O, S o CH_2 ; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R_3 es R^c , OR^c , SR^c , $C(O)OR^c$ o $C(O)NR^cR^d$.

15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R_3 es arilo, heteroarilo, hidroxilo, alquiloxi o heteroariloxi.

16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

cada R_2 y R_4 es H;

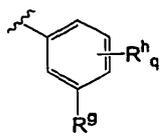
R_3 es H, alquilo, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo o alquilcarbonilo; y

X es NR^c .

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que X es NH.

18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que uno de entre R^a y R^b es H o alquilo; y el otro es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con R^q y R^h ; siendo R^q halógeno, CN, alquilo, alquiloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, hidroxialquilo, alquilamino o alquilaminocarbonilo; siendo R^h halógeno, CN, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo; y siendo q 0, 1, 2, 3 ó 4.

19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que uno de entre R^a y R^b es H o alquilo; y el otro es



en el que

R^g es H, alquilo, alcoxilo, metoxicarbonilo o halógeno;

R^h es halógeno, CN, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

en el que alquilo se refiere a un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, y

en el que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente.

20. Compuesto según la reivindicación 16, en el que U es N, V es CH, Z es N y W es O.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que R_3 es heteroarilo o heterociclilo.

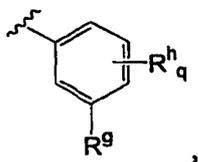
22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que R_3 es piridinilo, 1-oxi-piridinilo o 1H-piridin-2-ona.

23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que n es 2 e Y es O.

24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que X es NH.

25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que uno de entre R^a y R^b es H o alquilo; y el otro es

5



en el que

R^g es H, alquilo, alcoxilo, metoxicarbonilo o halógeno;

10

R^h es halógeno, CN, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, ariloxilo o heteroariloxilo; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

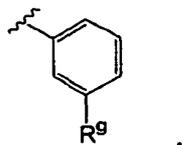
15

en el que alquilo se refiere a un grupo alquilo que contiene hasta 6 átomos de carbono, y

en el que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente.

26. Compuesto según la reivindicación 25, en el que uno de entre R^a y R^b es H; y el otro es

20



en el que R^g es tal como se ha definido en la reivindicación 25.

27. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

25

N-{2-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-N'-(1-H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

N-(2-n-butoxi-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

30

N-(2-(4-hidroxibutil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

N-[2-(2-[1,3]dioxan-2-il-etil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

35

N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[2-(3-metoxi-propil)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-hidracina,

3-{4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il-sulfanil}-propan-1-ol,

3-{2-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-sulfanil}-propan-1-ol,

40

N-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metoxi)-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il]-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

N-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il}-N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracina,

45

N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,

N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina,

N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,

50

N-(3-etil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,

N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(3-piridin-2-il-propil)-pirimidin-4-il]-hidracina,

- N-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-N'-(1-m-tolil-etiliden)-hidracina,
 N-[1-(1H-indol-3-il)-etiliden]-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 5 3-metil-benzaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima,
 1H-indol-3-carbaldehído O-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-oxima,
 N-(1H-indol-3-il-metilen)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-il-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina,
 10 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(piridin-3-il-oxi)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina,
 butil-{4-[N'-(1H-indol-3-il-metilen)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-amina,
 15 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(piridin-3-il-oxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 N-(3-metilbenciliden)-N'-(5-metil-6-morfolin-4-il-2-fenilpirimidin-4-il)hidracina,
 N-(3-metil-benciliden)-N'-(2-fenil-6-tiomorfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidracina,
 20 3-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-propionato de etilo,
 N-(3-metil-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-[2-(oxi-piridin-2-il)-etoxi]-pirimidin-4-il]-hidracina,
 25 1-(2-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il-oxi}-etil)-1H-piridin-2-ona,
 N-(3-yodo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 N-(3-fluoro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 30 N-(3-cloro-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 N-(3-bromo-benciliden)-N'-[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidracina,
 35 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoato de metilo,
 1-(2-{4-[N'-(3-yodo-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il-oxi}-etil)-1H-piridin-2-ona,
 N-metilamida de ácido 3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-benzoico,
 40 (3-[[6-morfolin-4-il-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-pirimidin-4-il]-hidrazonometil]-fenil)-metanol,
 N,N-dietil-4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-butiramida,
 45 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-1-(4-metil-piperazin-1-il)-butan-1-ona,
 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-N-piridin-4-il-metil-butiramida, o
 4-{4-[N'-(3-metil-benciliden)-hidracino]-6-morfolin-4-il-pirimidin-2-il}-N-piridin-4-il-butiramida.
 50 28. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
 29. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para la preparación de una
 55 composición farmacéutica destinada al tratamiento de un trastorno relacionado con la hiperproducción de interleucina 12.
 30. Utilización según la reivindicación 29, en la que dicho trastorno es artritis reumatoide, sepsis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis o diabetes mellitus insulino-dependiente.
 60